

TENT COOPERATION TRE. /

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 14 January 2000 (14.01.00)	
International application No. PCT/EP99/03451	Applicant's or agent's file reference P 50303
International filing date (day/month/year) 20 May 1999 (20.05.99)	Priority date (day/month/year) 22 May 1998 (22.05.98)
Applicant FLAD, Hans-Dieter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:29 November 1999 (29.11.99)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p>A. Karkachi</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 50303	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 03451	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/05/1999
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/05/1998	
Anmelder FORSCHUNGSZENTRUM BORSTEL ZENTRUM FÜR MEDIZIN ...	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/11 A61K31/70 C07H21/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N A61K C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X ✓	<p>SCHLUETER, C. ET AL: "The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: A very large ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing new kind of cell cycle-maintaining proteins"</p> <p>J. CELL BIOL. (1993), 123(3), 513-22 , XP000867381</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Seite 515, rechte Spalte, letzter Absatz</p> <p>Seite 520, linke Spalte, letzter Absatz</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Andres, S

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MAESHIMA, YOHEI ET AL: "Antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Ki-6 inhibit human mesangial cell proliferation" J. AM. SOC. NEPHROL. 7(10), 2219-2229 , Oktober 1996 (1996-10), XP000867392 Zusammenfassung; Abbildung 1 ---	1-12
A	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, Bd. 90, Nr. 4, 1990, Seite 543-584 XP000141412 ISSN: 0009-2665 in der Anmeldung erwähnt -----	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 14 AUG 2000

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 50303	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03451	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/11		
Anmelder FORSCHUNGSZENTRUM BORSTEL ZENTRUM FÜR MEDIZIN ...		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragt Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 29/11/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.08.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München	Bevollmächtigter Bediensteter A. M. Merlos 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03451

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-36 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 eingegangen am 26/05/2000 mit Schreiben vom 25/05/2000

Zeichnungen, Blätter:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10, 14, 15
	Nein: Ansprüche	11-13
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8, 10
	Nein: Ansprüche	9, 11-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 1). Die neu eingereichten Ansprüche 1-14 scheinen die Erfordernisse des Art. 34(2,b) PCT zu erfüllen. Mit Hinblick auf Anspruch 15 wird der Anmelder jedoch darauf hingewiesen, dass die angegebene Sequenz in den ursprünglich eingereichten Unterlagen nicht offenbart ist. Die internationale mit der vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde geht allerdings davon aus, dass die Sequenz irrtümlich in den Anspruch aufgenommen wurde und vielmehr beabsichtigt war, die im ursprünglichen Anspruch 6 offenbarte Sequenz aufzunehmen (s. auch geänderter Anspruch 6).

V

- 2). Ansprüche 1-8 und 10 erscheinen gegenüber dem zitierten Stand der Technik neu und erfinderisch zu sein (Art. 33(2), (3) PCT), da aus letzterem die zytotoxische Wirkung des Ki-67 antisense Oligo(desoxy)ribonukleotids auf proliferierende Zellen und somit seine Verwendung zur Herstellung eines entsprechenden Arzneimittels nicht zu entnehmen war.
Schlüter et al., beschreiben lediglich die Inhibierung des Einbaus von markiertem Thymidin durch Ki-67 antisense Oligonukleotide in IM-9 Myelomazellen.
Maeshima et al. demonstrieren die inhibitorische Wirkung von Ki-67 antisense Oligonukleotiden auf die Proteinexpression. Anhand der Versuchsergebnisse wird den antisense Oligonukleotiden eher ein antiproliferativer als ein unspezifisch zytotoxischer Effekt zugeschrieben.
Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Beanspruchung einer zweiten medizinischen Indikation die eindeutige Definierung der therapeutischen Anwendung erforderlich macht (s. Anspruch 10).
Hingegen werden die Ansprüche 9, 14 und 15 zwar als neu, jedoch nicht als erfinderisch im Sinne von Art. 33(3) PCT angesehen.
Mit Hinblick auf das beanspruchte Arzneimittel ist die Behörde der Auffassung, dass das darin enthaltene Ki-67 antisense Oligonukleotid per se das wesentliche Merkmal darstellt, nicht aber die Angabe der Konzentration in der es darin enthalten ist, noch die üblichen Trägerstoffe und Hilfsmittel. Besagtes Oligonukleotid, sowie sein potentieller therapeutischer Nutzen als Arzneimittel aufgrund seiner antiproliferativen Wirkung ist aber bereits in Maeshima et al. beschrieben. Die zusätzlichen Merkmale, wie oben aufgeführt, führen zwar dazu dass das Mittel neu wird (insbesondere durch die Angabe der Konzentration),

THIS PAGE BLANK (USPTO)

einen erfinderischen Beitrag leisten sie allerdings nicht.

Gleiches gilt für die in den Ansprüchen 14 und 15 beanspruchten antisense Oligonukleotide. Das beanspruchte Oligonukleotid unterscheidet sich von den aus dem Stand der Technik bekannten lediglich durch vier bzw. zwei zusätzliche Nukleotide am fortlaufenden 3' Ende (vgl. Schlüter et al. und Maeshina et al.). Die Behörde vertritt die Meinung, dass dieser marginale Unterschied nicht den beobachteten zytotoxischen Effekt hervorrufen kann und somit auch nicht als erfinderischer Beitrag angesehen werden kann. Es sei auch darauf hingewiesen, dass die Erfindung nicht auf der Bereitstellung spezifischer Ki-67 antisense Oligonukleotide zur Hemmung der Ki-67 Expression beruht, sondern auf der Entdeckung, dass eine derartige Inhibierung in bestimmten Tumorzellen (z.B. RT4-Zellen) zum Zelltod führt und sich daher entsprechende Oligonukleotide für einen spezifischen therapeutischen Zweck (z.B. Tumorthherapie) eignen.

Die Verfahrensansprüche 11-13 werden weder als neu noch als erfinderisch angesehen. Die Behörde ist der Ansicht, dass Maeshina et al. die nötige technische Information bereitstellen, die dem Fachmann umgehend die Herstellung eines Arzneimittels enthaltend ein Ki-67 antisense Oligonukleotid ermöglicht. Es sei darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Fall die beabsichtigte nachfolgende Verwendung des Arzneimittels (zum Abtöten von proliferierenden Zellen) nicht dessen Herstellungsverfahren beeinflusst. Anders ausgedrückt, das hier erhaltene Arzneimittel entspricht in seinem wesentlichsten und das Mittel definierenden Bestandteil (antisense-Oligonukleotid) dem in Maeshina et al. beschriebenen Mittel, unabhängig von seinem weiteren therapeutischen Einsatz.

VIII

- 3). Die Behörde ist nach wie vor der Auffassung, dass die Ansprüche 2 und 3 mit Hinblick auf den Ausdruck Oligonukleotid unklar sind, da Moleküle mit einer Länge wie in den Ansprüchen angegeben, nicht unter den Begriff "Oligonukleotid" fallen.

Desweiteren ist nicht ganz eindeutig, ob Anspruch 4 auf ein Oligonukleotid gerichtet ist, das aus lediglich mindestens 12 bis höchstens 66 Nukleotiden besteht (vgl. Beschreibung, Seite 3, 5. Absatz). Dies gilt auch für die abhängigen



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ansprüche 5-8, 10 und Ansprüche 14 und 15.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/EP99/03451

26-05-00
(P 50303 HPM/wo)
Mai 2000

Patentansprüche

1. Verwendung eines Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotids, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zum Abtöten von proliferierenden Zellen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleotidsequenz des Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotids zu der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleotidsequenz des Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotids zu dem Abschnitt von Position 197 bis 9962 der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid 12 bis 66 Nukleotide enthält.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid 17 bis 46 Nukleotide enthält.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid die Sequenz (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT) aufweist.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Phosphatgruppen des Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotids durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen-(methyylimino)- und/oder Guanidingruppe(n) ausgetauscht sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

26.05.00

- 2 -

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid eine terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidverknüpfung aufweist.
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Oligoribo- und/oder Oligodesoxyribonukleotid, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das zellcyclusassoziierte Protein Ki-67 kodiert, oder einem physiologisch verträglichen Salze davon, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen, wobei die Oligonukleotid-Menge so eingestellt ist, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht erzielt wird.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zum Abtöten von proliferierenden Zellen, gekennzeichnet durch die Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes.
12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen oder Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12 umfassend das Kombinieren eines Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotids, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12.05.00

- 3 -

14. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid, dadurch gekennzeichnet, daß es in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert und daß es 22 bis 46 Nukleotide enthält, oder eine physiologisch verträglichen Salzes davon.
15. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es die Sequenz (5'-ACC AGG TGA GCC GAG GAC GCC AT) aufweist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REPLACES BY
ART 34 AMCT
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P 50303	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/03451	International filing date (day/month/year) 20 May 1999 (20.05.99)	Priority date (day/month/year) 22 May 1998 (22.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/11, A61K 31/70, C07H 21/00		
Applicant FORSCHUNGSZENTRUM BORSTEL ZENTRUM FÜR MEDIZIN UND BIOWISSENSCHAFTEN		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 November 1999 (29.11.99)	Date of completion of this report 10 August 2000 (10.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

THESE ARE THE ONLY TWO PAGES OF THE
ORIGINAL DOCUMENTS THAT HAVE BEEN
REPRODUCED IN THIS EDITION OF THE
DOCUMENTS.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03451

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

- 1). The newly-filed Claims 1-14 appear to meet the requirements of PCT Article 34(2)(b). However, as regards Claim 15, the applicants should note that the indicated sequence was not disclosed in the originally-filed documents. Nevertheless, the International Preliminary Examining Authority assumes that the sequence was erroneously included in the claim and that the applicants intended to include the sequence disclosed in the original Claim 6 (see also the amended Claim 6).

On the 10th day of the month of April, 1958, the undersigned, a duly qualified and authorized agent of the United States Patent Office, did receive from the undersigned, a duly qualified and authorized agent of the United States Patent Office, a copy of the application for a patent in the name of the undersigned, a duly qualified and authorized agent of the United States Patent Office, for a certain invention, the nature of which is hereinafter more fully described.

The undersigned, a duly qualified and authorized agent of the United States Patent Office, does hereby certify that the foregoing is a true and correct copy of the application for a patent in the name of the undersigned, a duly qualified and authorized agent of the United States Patent Office, for a certain invention, the nature of which is hereinafter more fully described.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10, 14, 15	YES
	Claims	11-13	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8, 10	YES
	Claims	9, 11-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

2). When compared with the cited prior art, Claims 1-8 and 10 appear to be novel and inventive (PCT Article 33(2) and (3) since the prior art does not suggest the cytotoxic action of the Ki-67 antisense oligo(deoxy)ribonucleotide on proliferated cells, and hence its use for producing a corresponding drug.

Schlüter et al. merely describe the inhibition of the insertion of marked thymidine by Ki-67 antisense oligonucleotides in IM-9 myeloma cells.

Maeshima et al. demonstrate the inhibitory effect of Ki-67 antisense nucleotides on protein expression.

An anti-proliferative rather than an unspecific cytotoxic effect is attributed to the antisense oligonucleotides on the basis of the results of the experiments.

Nevertheless, the applicants should note that the therapeutic use should be clearly defined since a second medical indication has been claimed (see Claim 10).

In contrast, Claims 9, 14 and 15 are considered to be novel but not inventive (PCT Article 33(3)).

As regards the claimed drug, the Examining Authority is of the opinion that the Ki-67 antisense

THE UNITED STATES OF AMERICA
DEPARTMENT OF COMMERCE
BUREAU OF PATENT AND TRADEMARKS
WASHINGTON, D. C. 20514

THIS PAGE BLANK (USPTO)

oligonucleotide per se that is contained therein represents the essential feature and not details regarding the concentration in which it is present or the customary carrier materials and auxiliary agents. However, said oligonucleotide and its potential therapeutic use as a drug owing to its anti-proliferative action has already been described in Maeshima et al. The additional features, as specified above, do lead one to the conclusion that the agent is novel (in particular the details of the concentration); however, those features do not involve an inventive step.

This applies analogously to the antisense oligonucleotides claimed in Claims 14 and 15. The claimed oligonucleotide differs from that known from the prior art only by four or two additional nucleotides on the continuous 3' end (see Schlüter et al. and Maeshima et al.). The Examining Authority is of the view that this marginal difference cannot lead to the observed cytotoxic effect, and thus also cannot be regarded as an inventive contribution. It should also be pointed out that the invention is not based on the provision of specific Ki-67 antisense nucleotides for inhibiting Ki-67 expression, but is rather based on the finding that such inhibition in specific tumour cells (e.g. RT4 cells) leads to cell death and that the corresponding oligonucleotides are thus suitable for a specific therapeutic purpose (e.g. tumour therapy).

Process Claims 11-13 are therefore not considered to be novel or inventive. The Examining Authority considers the document by Maeshima et al. to contain the necessary technical information to permit a

THIS PAGE BLANK (USPTO)

person skilled in the art to produce a drug containing a Ki-67 antisense oligonucleotide immediately. It should be noted that in the present instance, the intended subsequent use of the drug (to kill proliferating cells) does not influence its process of preparation. In other words, the drug contained in this instance and the constituent defining the agent (antisense oligonucleotide) correspond essentially to the agent described in Maeshima et al., independently of its additional therapeutic use.

1. The invention relates to a method of
determining the relative humidity of an air mass
by measuring the change in the refractive index of light
propagating through the air mass.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 3). The Examining Authority is still of the opinion that in view of the term oligonucleotide, Claims 2 and 3 are unclear, since molecules of a length as indicated in the claims do not fall under the term "oligonucleotide".

Moreover, it is not entirely clear whether or not Claim 4 relates to an oligonucleotide that consists merely of at least 12 nucleotides up to a maximum of 66 nucleotides (see page 3, fifth paragraph of the description). This applies analogously to dependent Claims 5-8, 10 and Claims 14 and 15.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claims

1. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide, characterized in that it is capable of hybridizing with the mRNA which codes for the protein Ki-67, and physiologically acceptable salts thereof.
2. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to claim 1, characterized in that its nucleotide sequence is complementary to SEQ ID NO 1.
3. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to claim 2, characterized in that its nucleotide sequence is complementary to the section from position 197 to 9962 of SEQ ID NO 1.
4. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to any one of claims 1 to 3, characterized in that it contains 12 to 66 nucleotides.
5. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to any one of claims 1 to 4, characterized in that it contains 17 to 46 nucleotides.
6. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to any one of claims 1 to 5, characterized in that it has the sequence (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT).
7. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to any one of claims 1 to 6, characterized in that one or more phosphate groups are replaced by phosphothioate, methylphosphonate, phosphoramidate, methylene(methylimino) and/or guanidine group(s).
8. Oligoribo- or oligodeoxyribonucleotide according to one of claims 1 to 7, characterized in that it has a terminal 3'-3' and/or 5'-5' internucleotide linkage.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9. Medicaments, characterized by a content of an oligoribo-
and/or oligodeoxyribonucleotide which is capable of
hybridizing with the mRNA which codes for the protein Ki-
67, or of a physiologically acceptable salt thereof, in
addition to conventional carrier substances, auxiliaries
and/or additives.
10. Medicament according to claim 9, characterized in that the
amount of oligonucleotide is adjusted such that an
administration of 0.001 to 100 mg/kg of body weight is
achieved.
11. Use of oligoribo- or oligodeoxyribonucleotides which are
capable of hybridizing with the mRNA which codes for the
protein Ki-67, or of a physiologically acceptable salt
thereof, for treatment of tumours, autoimmune diseases,
cicatrization, inflammations, allergies, rheumatic diseases
or rejection reactions following transplantations.
12. Use of oligoribo- or oligodeoxyribonucleotides which are
capable of hybridizing with the mRNA which codes for the
protein Ki-67, or of a physiologically acceptable salt
thereof, for the preparation of a medicament for treatment
of tumours, autoimmune diseases, cicatrization,
inflammations, allergies or rheumatic diseases.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DEUTSCHES PATENTAMT

Deutsches Patentamt - 80297 München

München, den 13. Oktober 1998

☎ (089) 2195 - 4267

Patentanwälte
Jexküll & Stolberg
Baselerstr. 4

22607 Hamburg

Aktenzeichen: 198 22 954.2-44
Ihr Zeichen: P 47646
Anmeldernr.: 9159959 *H7M*
Forschungszentrum Borstel Zentru
m für Medizin und Biowissenschaft
en

Bitte Aktenzeichen und Anmelder bei
Eingaben und Zahlungen angeben

Zutreffendes ist angekreuzt ☒ und/oder ausgefüllt!

Prüfungsantrag, wirksam gestellt am 11. Juni 1998

Eingabe vom

eingegangen am

Die weitere Prüfung der oben genannten Patentanmeldung hat zu dem nachstehenden Ergebnis geführt.

Zur Äußerung wird eine Frist

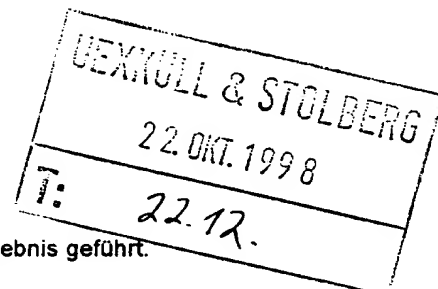
von vier Monaten

gewährt, die mit der Zustellung beginnt.

Für Unterlagen, die der Äußerung gegebenenfalls beigelegt werden (z.B. Patentansprüche, Beschreibung, Beschreibungsteil, Zeichnungen), sind je zwei Ausfertigungen auf gesonderten Blättern erforderlich. Die Äußerung selbst wird nur in einfacher Ausfertigung benötigt.

Werden die Patentansprüche, die Beschreibung oder die Zeichnungen im Laufe des Verfahrens geändert, so hat der Anmelder, sofern die Änderungen nicht vom Patentamt vorgeschlagen sind, im einzelnen anzugeben, an welcher Stelle die in den neuen Unterlagen beschriebenen Erfindungsmerkmale in den ursprünglichen Unterlagen offenbart sind.

☒ In diesem Bescheid sind folgende Entgegenhaltungen erstmalig genannt (bei deren Numerierung gilt diese auch für das weitere Verfahren): - **siehe nächste Seite** -



Hinweis auf die Möglichkeit der Gebrauchsmusterabzweigung

Der Anmelder einer nach dem 1. Januar 1987 mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland eingereichten Patentanmeldung kann eine Gebrauchsmusteranmeldung, die den gleichen Gegenstand betrifft, einreichen und gleichzeitig den Anmeldetag der früheren Patentanmeldung in Anspruch nehmen. Diese Abzweigung (§ 5 Gebrauchsmustergesetz) ist bis zum Ablauf von zwei Monaten nach dem Ende des Monats möglich, in dem die Patentanmeldung durch rechtskräftige Zurückweisung, freiwillige Rücknahme oder Rücknahmefiktion erledigt, ein Einspruchsverfahren abgeschlossen oder - im Falle der Erteilung des Patents - die Frist für die Beschwerde gegen den Erteilungsbeschluss fruchtlos verstrichen ist. Ausführliche Informationen über die Erfordernisse einer Gebrauchsmusteranmeldung, einschließlich der Abzweigung, enthält das Merkblatt für Gebrauchsmusteranmelder (G 6181), das kostenlos beim Patentamt und den Patentauslegestellen erhältlich ist.

P 2401.1
(EDV-L)
01/98
Pat. 1a Kzl.

Annahmestelle und
Nachbriefkasten
nur
Zweibrückenstraße 12

Dienstgebäude
Zweibrückenstraße 12 (Hauptgebäude)
Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof)
Winzererstraße 47a/Saarstraße 5

Hausadresse (für Fracht)
Deutsches Patentamt
Zweibrückenstraße 12
80331 München

Telefon (089) 2195-0
Telefax (089) 2195-2221

Bank:
Landeszentralbank München 700 010 54 (BLZ 700 000 00)

Internet-Adresse <http://www.deutsches-patentamt.de>

Schnellbahnanschluß im
Münchner Verkehrs- und
Tarifverbund (MVG):

Winzererstraße 47a / Saarstraße 5:
U2 Hohenzollernplatz

Zweibrückenstraße 12 (Hauptgebäude), Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof):
S1 - S8 Isartor

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (1) Chem.Abstr. 126(1997)14507c
- (2) Chem.Abstr. 124(1996)138711t
- (3) Chem.Abstr. 120(1994)50987u
- (4) Chem.Abstr. 129(1998)134428 (derzeit im DPA nur als Datenbankauszug zugänglich)
- (5) Chem.Abstr. 122(1995)260142g

Dem Bescheid liegen die ursprünglichen Ansprüche 1 bis 12 zugrunde.

Wie die Anmelderin in der Beschreibung S.2, Abs.2, selbst ausführt, ist die Nukleotidsequenz der cDNA des Ki-67 bekannt (vgl. hierzu auch (3)). Demzufolge liegt auch die Möglichkeit, Oligo(desoxy)nukleotide beliebiger Größe, jedoch mit zur bekannten cDNA von Ki-67 komplementärer Sequenz, bereitzustellen, für den Fachmann auf der Hand.

Darüberhinaus wird auf den im Zuge der Recherche ermittelten vorveröffentlichten Stand der Technik hingewiesen, demgemäß bereits Antisense-Oligonukleotide, auch in der Phosphothioate-Form, gegen Ki-67 mRNA bekannt sind (vgl. (1)).

Inwiefern auch die auf die Anmelderin zurückgehende, in (2) zitierte Publikation dem Anmeldungsgegenstand neuheitschädlich entgegensteht, ist derzeit mangels Vorliegen der Originalschrift zu (2) im DPA nicht überprüfbar.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Es ist jedoch bereits aufgrund des Abstracts (1) festzustellen, daß die Stoffansprüche 1 bis 5 sowie 7 sowie entsprechende darauf rückbezogene Mittel- und/oder Verwendungsansprüche 9 bis 12 mangels Neuheit oder mangels erfinderischer Tätigkeit nicht gewährbar sind.

Inwiefern die Patenterteilung auf Basis eines auf Stoffe gemäß Anspruch 6 eingeschränkten Erteilungsantrags in Aussicht gestellt werden kann, ist erst nach Vorliegen sämtlicher in (1) bis (3) zitierten Originalschriften abschließend zu entscheiden.

Im Falle einer Fortführung der vorliegenden Anmeldung wird der Anmelderin daher einheimgestellt, zum Zwecke der Förderung des Prüfungsverfahrens Kopien der in (1) bis (3) zitierten Originalschriften zur Akte zu reichen.

Der Vollständigkeit halber wird noch auf die Druckschriften (4) und (5) hingewiesen.

Bei dieser Sachlage kann die Patenterteilung mit den vorliegenden Unterlagen nicht in Aussicht gestellt werden. Die Anmeldung ist nach Fristablauf aus den ausgeführten Gründen zurückzuweisen, falls die aufgezeigten Mängel nicht oder nur teilweise beseitigt werden.

Prüfungsstelle für Klasse C 07 H


Dr. rer. nat. Egerer

Hausruf: 4273 Als Anlage: Kopie der D(1)-(5) - zweifach

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C12N 15/11, A61K 31/70, C07H 21/00	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/61607 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Dezember 1999 (02.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03451 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Mai 1999 (20.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 22 954.2 22. Mai 1998 (22.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FORSCHUNGSZENTRUM BORSTEL ZENTRUM FÜR MEDIZIN UND BIOWISSENSCHAFTEN [DE/DE]; Parkallee 1-40, D-23845 Borstel (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FLAD, Hans-Dieter [DE/DE]; Parkallee 1, D-23845 Borstel (DE). GERDES, Johannes [DE/DE]; Steinfeld 79, D-23858 Feldhorst (DE). BÖHLE, Andreas [DE/DE]; Fasanenring 2, D-23627 Groß Grönau (DE). DEINERT, Irina [-/DE]; Otternweg 12, D-23560 Lübeck (DE). (74) Anwälte: MUTH, Heinz-Peter usw.; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 23. März 2000 (23.03.00)
(54) Title: ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES FOR TREATING PROLIFERATING CELLS (54) Bezeichnung: ANTISENSE-OLIGONUKLEOTIDE ZUR BEHANDLUNG VON PROLIFERIERENDEN ZELLEN (57) Abstract The invention relates to oligoribo- and oligodesoxyribonucleotides which are suitable for treating pathological conditions that are accompanied by increased cell proliferation. Said oligoribo- and oligodesoxyribonucleotides are characterised in that they are able to hybridise with the mRNA which codes the protein Ki-67, this protein being associated with the cell cycle. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Behandlung von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Die Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Zellzyklusassoziierte Protein Ki-67 kodiert.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/11 A61K31/70 C07H21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N A61K C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SCHLUETER, C. ET AL: "The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: A very large ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing new kind of cell cycle-maintaining proteins"</p> <p>J. CELL BIOL. (1993), 123(3), 513-22 , XP000867381</p> <p>cited in the application</p> <p>page 515, right-hand column, last paragraph</p> <p>page 520, left-hand column, last paragraph</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2000

Date of mailing of the international search report

02/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andres, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03451

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAESHIMA, YOHEI ET AL: "Antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Ki-6 inhibit human mesangial cell proliferation" J. AM. SOC. NEPHROL. 7(10), 2219-2229 , October 1996 (1996-10), XP000867392 abstract; figure 1 ----	1-12
A	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, vol. 90, no. 4, 1990, page 543-584 XP000141412 ISSN: 0009-2665 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03451

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim no. 11 relates to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C12N15/11 A61K31/70 C07H21/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N A61K C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SCHLUETER, C. ET AL: "The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: A very large ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing new kind of cell cycle-maintaining proteins"</p> <p>J. CELL BIOL. (1993), 123(3), 513-22 , XP000867381</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Seite 515, rechte Spalte, letzter Absatz</p> <p>Seite 520, linke Spalte, letzter Absatz</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Andres, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^c	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MAESHIMA, YOHEI ET AL: "Antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Ki-6 inhibit human mesangial cell proliferation" J. AM. SOC. NEPHROL. 7(10), 2219-2229 , Oktober 1996 (1996-10), XP000867392 Zusammenfassung; Abbildung 1 ---	1-12
A	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, Bd. 90, Nr. 4, 1990, Seite 543-584 XP000141412 ISSN: 0009-2665 in der Anmeldung erwähnt -----	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von
proliferierenden Zellen

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen.

Als Antisense-Oligonukleotide werden Nukleinsäurefragmente bezeichnet, deren Sequenz komplementär zum kodierenden oder "Sense"-Strang der DNA oder einer Messenger-RNA (mRNA) ist und die somit in der Lage sind, spezifisch an diese komplementären Zielsequenzen zu binden (hybridisieren). Hierdurch ist eine selektive Beeinflussung zellulärer Prozesse möglich. Antisense-Oligonukleotide haben als Werkzeuge in der Forschung sowie als potentielle Mittel zur antiviralen und Tumorthherapie Interesse gefunden (E. Uhlmann, A. Peyman, Chemical Reviews, 90 (1990) 544-584; S. Agrawal, TIBTECH 10 (1992) 152-158) und haben zum Teil bereits das Stadium der klinischen Forschung erreicht (M.D. Matteucci, R.W. Wagner, Nature 384 (1996) 20-22).

Ki-67 ist ein zelluläres Protein, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus (G_1 , S, G_2 und Mitose) nicht aber während der

Ruhephase (G_0) produziert wird. Die Ruhe- oder G_0 -Phase beschreibt den Zustand, in dem die Teilungsaktivität der Zelle ruht, d.h. die Zellen die aktiven Phasen des Zellzyklusses verlassen haben und sich nicht teilen. Ki-67 ist ein humanes, nukleäres Protein, dessen Expression streng mit der Zellproliferation assoziiert ist. Spezifische Antikörper gegen das Ki-67 Protein werden in der Histopathologie zur Bestimmung des Anteils wachsender Zellen in humanen Tumoren verwendet (J. Gerdes, Seminars in Cancer Biology 1 (1990) 199-206).

Es wurde zudem gezeigt, daß durch ein 21 Basen umfassendes Ki-67 Protein Antisense-2'-Desoxyoligonukleotid die Proliferation von humanen IM-9-Zellen konzentrationsabhängig inhibiert werden kann (C. Schlüter et al., The Journal of Cell Biology, 123 (1993) 513-522). Die vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Ki-67-Proteins sowie die abgeleitete Aminosäuresequenz sind bekannt (Schlüter et al., a.a.O.). Figur 1 (SEQ ID NO 1) zeigt den sense-Strang der Ki-67 cDNA.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Antisense-Oligonukleotiden, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Beispiele solcher Krankheitszustände sind Tumoren, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen und rheumatische Erkrankungen sowie die Unterdrückung von Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Diese Aufgabe wurde durch Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide sowie deren physiologisch verträgliche Salze gelöst, die in der Lage sind, mit der für das Protein Ki-67 kodierenden mRNA zu hybridisieren.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide eine zytotoxische und nicht nur inhibierende Wirkung auf proliferierende Zellen wie beispielsweise Tumorzellen haben und den Tod der Zellen bewirken. Dieser Befund

ist insofern überraschend, als das Ki-67-Protein in nicht-prolierenden Zellen nicht nachweisbar und somit für das Überleben der Zellen offensichtlich nicht erforderlich ist.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, die bei 37 °C und bei physiologischer Salzkonzentration mit Ki-67 mRNA hybridisieren.

Besonders bevorzugt sind Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide und insbesondere Oligodesoxyribonukleotide, deren Sequenz zu der in Figur 1 (SEQ ID NO: 1) gezeigten Nukleotidsequenz des sense-Stranges der cDNA von Ki-67 komplementär ist, d.h. bei einer Kettenlänge von 10 Basen maximal 0 bis 4, vorzugsweise 0 bis 2 und ganz besonders bevorzugt keine Fehlpaarungen (mismatches) aufweist.

Als besonders wirksam erwiesen sich weiterhin Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die mit einer Nukleotidsequenz aus dem 5'-Bereich der Ki-67 mRNA hybridisieren, d.h. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide, die zu dem 5'-Bereich der in Figur 1 gezeigten Sequenz, vorzugsweise zu einem Abschnitt aus dem Bereich von Position 197 bis 2673 oder 2673 bis 9962, besonders bevorzugt 197 bis 220 komplementär sind.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Kettenlänge von 12 bis 66 Nukleotiden, besonders bevorzugt 17 bis 46 und ganz besonders bevorzugt 22 bis 46 Nukleotiden auf.

Ganz besonders bevorzugt ist die Sequenz (SEQ ID NO: 3):

(5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT)

Unmodifizierte Oligonukleotide und insbesondere unmodifizierte Oligoribonukleotide sind in hohem Maße dem nukleolytischen Abbau unterworfen und weisen daher nur eine geringe Stabilität und biologische Halbwertszeit auf. Zur Verbesserung der Membrangängigkeit und zur Erhöhung der biologischen Halbwertszeit sind die

Basen, Zucker- und/oder Phosphatreste der erfindungsgemäßen Oligonukleotide vorzugsweise modifiziert.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, bei denen eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- (MMI) und/oder Guanidingruppen ausgetauscht sind. Die Struktur dieser Gruppen ist in Figur 2 gezeigt. Besonders bevorzugt sind thiolierte Oligonukleotide, d.h. Oligonukleotide bei denen Phosphatgruppen durch Phospho-thioatgruppen ausgetauscht sind. Es können eine oder mehrere der Phosphatgruppen des Oligonukleotids modifiziert sein. Bei einer teilweisen Modifikation werden vorzugsweise endständige Gruppen modifiziert, Oligonukleotide bei denen alle Phosphatgruppen modifiziert sind, sind jedoch am meisten bevorzugt.

Bevorzugte Zuckermodifikationen umfassen den Austausch einer oder mehrerer Ribosereste des Oligonukleotids durch Hexose (Figur 2) oder durch Aminosäuren (Peptidnukleinsäure, PNA, Figur 2).

Modifikationen der Basen umfassen die Verwendung von 5-Propinyl-Uracyl, 5-Propinylcytosin und tricyclischen Cytosinanalogs Phenoxazin.

Die Synthese modifizierter Oligonukleotide sowie weitere geeignete Modifikationsmöglichkeiten sind in der Literatur beschrieben (vgl. beispielsweise E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.; M.D. Matteucci, R.W. Wagner, a.a.O.).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide durch terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidbindungen gegen einen Abbau durch Exo-Nukleasen geschützt werden (H. Seliger et al., Nucleosides & Nucleotides 10 (1-3), 469-477 (1991)).

Ferner können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide zusätzlich durch Gruppen substituiert sein, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, die *in vivo* oder *in vitro* als Reportergruppen dienen, und/oder Gruppen, die bei der Hybridisierung des Oligoribonukleotids an die Ziel-RNA diese unter Bindung oder Spaltung angreifen.

Beispielhaft für Gruppen, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, sind lipophile Reste wie Alkylreste, beispielsweise mit 1 bis 18 C-Atomen, Cholesteryl- oder Thiocholesterylgruppen (E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.) oder Konjugate, die natürliche Carriersysteme ausnutzen, wie z.B. Gallensäure oder Peptide für den entsprechenden Rezeptor (z.B. Rezeptor-vermittelte Endocytose).

Beispiele für Reportergruppen sind fluoreszierende Gruppen (z.B. Acridinyl-, Dansyl-, Fluoresceinylgruppen) oder chemilumineszierende Gruppen wie z.B. Acridiniumester-Gruppen.

Beispiele für Oligonukleotid-Konjugate, die an Nukleinsäuren binden und/oder spalten, finden sich in E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Konjugatpartner sind unter anderem Acridin, Psolaren, Chlorethylaminoaryl, Phenanthredin, Azidophenacyl, Azidoproflavin, Phenazin, Phenanthrolin/Cu, Porphyrin/Fe, Benzo[e]pyridindol, EDTA/Fe (Mergny et al., Science 256 (1992) 1681).

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Oligonukleotide erfolgt auf an sich bekannte Weise (vgl. z.B. E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Bevorzugt ist die Synthese an fester Phase unter Zuhilfenahme eines automatischen Synthesegeräts.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die erfindungsgemäßen Oligonukleotide mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen kombiniert. Die Oligonukleotide eignen sich zur systemischen, lokalen, subkutanen, intrathekalen und topischen Anwendung und zur Applikation durch Einlauf. Hierzu

können sie gelöst in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise wäßrigen Lösungen, in Form von Liposomen, als Emulsion oder in fester Form, beispielsweise als Puder oder in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die Menge der Oligonukleotide in den Arzneimitteln richtet sich nach der gewünschten Anwendung und wird vorzugsweise so eingestellt, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg Oligonukleotid pro kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 mg/kg Körpergewicht erreicht wird. Die Behandlung erfolgt vorzugsweise durch wiederholte Anwendung über einen Zeitraum von einem Tag bis 6 Wochen, in einer Dosis von vorzugsweise 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide eignen sich zur Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen, insbesondere zur Behandlung von benignen und malignen Tumoren, wie Hodentumoren, Lymphomen, Magenkarzinomen, Blasenkarzinomen, Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Sarkomen, Nierenkarzinomen, Melanomen, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen und Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Oligonukleotide ist darin zu sehen, daß sie die Behandlung von Tumoren erlauben, die gegen herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Solche Resistenzen treten bei unspezifischen Zytostatika wie beispielsweise Vinblastin oder Cisplatin entweder sekundär, d.h. nach mehrfacher Applikation auf, oder sind bei bestimmten Tumoren wie beispielsweise dem Nierenkarzinom bereits primär vorhanden.

Besonders überraschend war die Feststellung, daß die erfindungsgemäßen Oligonukleotide nicht nur das Wachstum von Zellen inhibieren, sondern auch eine cytotoxische Wirkung aufweisen, d.h. zum Absterben der behandelten Tumorzellen führen. Die zytotoxische Wirkung tritt im allgemeinen nach einer Behandlungszeit von

etwa 5 bis 12 Tagen ein. Zur vollständigen Abtötung aller proliferierenden Zellen kann eine Behandlungszeit von einigen Wochen erforderlich sein, wobei die Behandlungszeit von Zeiträumen der Nichtbehandlung unterbrochen sein kann.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen im Multizellsphäroid-Test

Es wurde die Wirkung erfindungsgemäßer Oligonukleotide auf Blasenkarzinomzellen der Zell-Linie RT4 an Multizellsphäroiden untersucht und mit entsprechenden sense- und missense-Strängen als Kontrolle verglichen.

Hierzu wurden auf bekannte Weise (Uhlmann und Peyman, a.a.O) 2'-Desoxyoligonukleotide mit den folgenden Sequenzen hergestellt:

start-2-anti	5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT
start-2-sense	5'-ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GT
missense	5'-AGT ACT CAG TAA CGC CTA CGG TAA G

Alle Oligonukleotide wurden, wenn nicht anders angegeben, in thiolierter Form eingesetzt, d.h. ein Sauerstoffatom der Phosphorsäurereste war durch ein Schwefelatom ersetzt.

Gemäß der Methode von Carlsson & Yuhas (J. Carlsson und J.M. Yuhas, Liquid-overlay culture of cellular spheroids, Recent Results in Cancer Research 95; 1-23, 1984) wurden Multizellsphäroide der Zell-Linie RT-4 (ATCC Nr.: HTB2) hergestellt. Nach vier Tagen zeigten die Multizellsphäroide eine kugelige Morphologie mit einer ausgeprägten, scharfen Abgrenzung. Anschließend

wurden die RT4-Multizellsphäroide in Anwesenheit von 120 $\mu\text{mol/l}$ der jeweiligen Oligonukleotide in Kulturmedien bei 37 °C, 5 % CO_2 inkubiert und die Veränderung des Sphäroiddurchmessers gemessen. Die Oligonukleotide wurden direkt nach der Zeitspanne, die für das Entstehen der Sphäroide notwendig war, in das Medium gegeben. Als Negativkontrollen dienten zum einen eine Probe, der keine Oligonukleotide zugesetzt wurden (Kontrolle), zum anderen die Missense- und Sense-Oligonukleotidproben. Danach wurde der Durchmesser der Multizellsphäroide in Abständen von 2 Tagen gemessen. Pro Test wurden drei gleiche Ansätze untersucht und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse sind in Figur 3 graphisch dargestellt.

In der Kontrolle wurde eine Zunahme des Sphäroiddurchmessers auf 132 % des Ausgangswertes beobachtet, während die Zugabe des thiolierten missense-Oligonukleotids einen Wachstumsstillstand bewirkte. Die Zugabe des sense-Oligodesoxynukleotids bewirkte eine geringfügige Verringerung des Sphäroiddurchmessers auf 90 %, während das Antisense-Oligonukleotid zu einer rapiden Abnahme des Sphäroiddurchmessers bis hin zur vollständigen Auflösung des Sphäroids am 12. Tag der Inkubation führte.

Nach der Co-Inkubation der Multizellsphäroide mit Oligonukleotiden wurden diese außerdem unter Zuhilfenahme von Fluoreszenzfarbstoffen in bezug auf ihre Vitalität geprüft. Die dazu verwendeten Farbstoffe waren Fluoreszein-markiertes Dinatriumacetat (FITC-FDA) und Propidium-Iodid (PI). Jedes Multizellsphäroid wurde mit 2 μl FITC-FDA der Konzentration 1 $\mu\text{mol/l}$ für 20 Minuten und mit 10 μl PI (Konzentration: 20 $\mu\text{g/ml}$) für 10 Minuten inkubiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen lebende Zellen durch die FITC-FDA-Färbung grün, tote Zellen durch die PI-Färbung rot. Es zeigte sich eine ausgeprägte zytotoxische Reaktion der untersuchten Zellen in der Antisense-behandelten Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotid für die getestete Tumorzelllinie zytotoxisch ist und eine irreversible Zellschädigung bewirkt, die zum Tod der Zelle führt.

Um auszuschließen, daß das Lösungsmittel allein Einfluß auf das Wachstum besaß, wurden entsprechende Kontrollversuche mit dem Solvens durchgeführt (Solvent; es wurde nur das Lösungsmittel der Oligonukleotide, nicht jedoch die Oligonukleotide selbst zugesetzt), die zeigten, daß diese Einflußgröße zu vernachlässigen war (vgl. Figur 4).

Beispiel 2

Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen bei Mikroinjektion

Es wurde die Wirkung der in Beispiel 1 genannten Oligonukleotide auf RT4-Zellen bei direkter Injektion der Verbindungen in die Zelle untersucht. Hierzu wurden die Oligonukleotide in unmodifizierter (nicht-thiolierter Form) eingesetzt. Durch diesen Test soll einerseits die Wirksamkeit unmodifizierter Oligonukleotide gezeigt und andererseits ausgeschlossen werden, daß eine unspezifische Bindung der Oligodesoxynukleotide an Zellmembranrezeptoren für die in Beispiel 1 beschriebenen Effekte verantwortlich ist.

RT4-Zellen wurden auf speziellen Deckgläsern (CELLocate[®]-Deckgläser, Fa. Eppendorf) ausgesät. Bei diesen Deckgläsern erleichtert ein in der Mitte eingeätztes Raster das Wiederfinden der injizierten Zellen. Vor der Aussaat der Zellen wurden die Deckgläser in Petrischalen mit einem Durchmesser von 3,5 cm platziert und mit je 1 µl Fibronectin benetzt, das für ein besseres Anheften der Zellen sorgt. Pro Schale wurden dann 1.5×10^5 Zellen, die vorher mittels Trypsin gelöst worden waren, in 2,5 ml supp-

lierten RPMI 1640 Medium ausgesät und bei 37 °C über Nacht im Brutschrank kultiviert.

Die Mikroinjektion wurde mit Hilfe des Transjektors 5246 und des Mikromanipulators 5171 (Firma Eppendorf) unter lichtmikroskopischer Kontrolle durchgeführt (inverses Mikroskop Typ Leitz DMIL, Firma Leica). Die Mikroinjektionskapillaren wurden mit Hilfe von Mikroloader[®] Pipettenspitzen (Fa. Eppendorf) mit jeweils 2,0 µl Oligonukleotidlösung (Konzentration 120 µmol/l) befüllt. Die Konzentrationseinstellung erfolgte mit steril filtriertem phosphatgepufferter Salzlösung (phosphate buffered saline, PBS). Um die Durchlässigkeit der befüllten Kapillare zu überprüfen, wurde die Clean-Funktion des Transjektors unter mikroskopischer Kontrolle eingesetzt. Bei offener Kapillare war nach dem Eintauchen in das Kulturmedium ein gleichmäßiger Ausstrom an Injektionsflüssigkeit zu beobachten. Der Injektionsdruck wurde empirisch auf 130 hPa festgelegt und nach den ersten Injektionen so korrigiert, daß die Injektion zu einer deutlichen Größenzunahme der Zelle führte, ohne sie zu zerstören. Die Injektionszeit betrug zwischen 0,3 und 0,5 Sekunden.

Für zytoplasmatische Injektionen wurde die Kapillarspitze solange an das Zytoplasma herangeführt, bis ein druckbedingter Lichtreflex an der Zelle zu beobachten war. Dann wurde die Kapillare wieder um einige µm angehoben und mittels Knopfdruck die automatische Injektionsbewegung ausgelöst. Während der Injektion konnte das Injektionslimit in 0,14 µm Schritten nach oben oder unten korrigiert werden, so daß Unebenheiten des Zelluntergrundes ausgeglichen werden konnten. Für vergleichende Untersuchungen wurden Mikroinjektionskapillaren verwendet, die in einem Arbeitsgang gezogen wurden, um bei gleichen Injektionsparametern die ausströmende Flüssigkeitsmenge pro Injektion möglichst konstant zu halten. Dennoch variierte das initiierte Volumen von Zelle zu Zelle, da sich der Injektionsdruck- und damit die zu injizierende Lösung, je nach getroffenem Bereich besser oder schlechter ausbreiten konnte. Um die Auswirkungen von Auskühlung

und pH-Verschiebung des Kulturmediums auf das Wachstumsverhalten der Zellen zu minimieren, wurde die Gesamtinjektionszeit pro Zellkulturschälchen auf 15 Minuten beschränkt.

Die Ergebnisse des Tests sind in Fig. 5 graphisch dargestellt. Es zeigte sich, daß die Injektion von Antisense-Oligonukleotiden und nachfolgende 22stündiger Inkubationszeit zu einem Verlust der Adhäsion bei ca. 70 % der Zellen zur Folge hatte. Da nur lebende Zellen am Deckglas haften bleiben, ist dieses Ergebnis mit einem Absterben von 70 % der Zellen gleichzusetzen. Die Injektion des sense- oder missense-Oligonukleotids führte lediglich bei jeweils 30 % der Zellen und die alleinige Injektion des Lösungsmittels (PBS) bei 10 % der Zellen zum Adhäsionsverlust.

Beispiel 3

Wirkung auf das Wachstum von J82-Zellen

Analog zu Beispiel 1 wurde die Wirkung der Oligonukleotide auf die humane Blasentumorzelllinie J82 untersucht. Das thiolierte Antisense-Oligonukleotid führte in einer Konzentration von 120 µmol/l nach 11 Tagen zu einer Abnahme des Sphäroiddurchmessers um 20 %, während der Sphäroiddurchmesser der Kontrolle im gleichen Zeitraum um etwa 30 % zunahm (Fig. 6).

Patentansprüche

1. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid, dadurch gekennzeichnet, daß es in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert sowie dessen physiologisch verträglichen Salze.
2. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
3. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu dem Abschnitt von Position 197 bis 9962 der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
4. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es 12 bis 66 Nukleotide enthält.
5. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 17 bis 46 Nukleotide enthält.
6. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Sequenz (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT) aufweist.
7. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- und/oder Guanidingruppe(n) ausgetauscht sind.

8. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es eine terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidverknüpfung aufweist.
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Oligoribo- und/oder Oligodesoxyribonukleotid, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder einem physiologisch verträglichen Salzes davon, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Oligonukleotid-Menge so eingestellt ist, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht erzielt wird.
11. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
12. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/15

Figur 1

Vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Proteins Ki-67
sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz des Proteins

```

CTACCGGGCGGAGGTGAGCGCGCGCGGCTCCTCCTGCGGCGGACTTTGGGTGCGACTT      60
GACGAGCGGTGGTTTCGACAAGTGGCCTT1GCGGCGCGGATCGTCCCAGTGGAAGAGTTGTA    120
AATTTGCTTCTGGCCTTCCCCTACGGATTATACCTGGCCTTCCCCTACGGATTATACTCA    180
      [-DIRECT REPEAT BOX 1 -][-DIRECT REPEAT BOX 2 -]
ACTTACTGTTTAGAAAATGTGGCCCCACGAGACGCCTGGTTACTATCAAAGGAGCGGGGT    240
      M W P T R R L V T I K R S G V      15
CGACGGTCCCCACTTTCCCCTGAGCCTCAGCACCTGCTTGTTTGGGAAGGGGTATTGAATG    300
      D G P H F P L S L S T C L F G R G I E C      35
TGACATCCGSTATCCAGCTTCCTGTTGTGTCAAAACAACATTGCAAAATTGAAATCCATGA    360
      D I R I Q L P V V S K Q H C K I E I H E      55
GCAGGAGSCAATATTACATAATTTTCAGTTCCACAAATCCAACACAAGTAAATGGGTCTGT    420
      Q E A I L H N F S S T N P T Q V N G S V      75
TATTGATGAGCCTGTACGGCTAAAACATGGAGATGTAATAACTATTATTGATCGTTCCTT    480
      I D E P V R L K H G D V I T I I D R S F      95
CAGGTATGAAAATGAAAGTCTTCAGAATGGAAGGAAGTCAACTGAATTTCCAAGAAAAAT    540
      R Y E N E S L Q N G R K S T E F P R K I      115
ACGTGAACAGGAGCCAGCACGTCGTGTCTCAAGATCTAGCTTCTCTTCTGACCCTGATGA    600
      R E Q E P A R R V S R S S F S S D P D E      135
GAAAGCTCAAGATTCCAAGGCCTATTCAAAAATCACTGAAGGAAAAGTTTCAGGAAATCC    660
      K A Q D S K A Y S K I T E G K V S G N P      155
BEGIN OF EXON 7 (EXCLUDED IN THE SHORT TYPE cDNA) ----->
TCAGGTACATATCAAGAATGTCAAAGAAGACAGTACCGCAGATGACTCAAAGACAGTGT    720
      Q V H I K N V K E D S T A D D S K D S V      175
TGCTCAGGGAACAACTAATGTTTCATTCCTCAGAACATGCTGGACGTAATGGCAGAAATGC    780
      A Q G T T N V H S S E H A G R N G R N A      195
AGCTGATCCCATTTCTGGGGATTTTAAAGAAATTTCCAGCGTTAAATTAGTGAGCCGTTA    840
      A D P I S G D F K E I S S V K L V S R Y      215
TGGAGAATTGAAGTCTGTTCCCACTACACAATGTCTTGACAATAGCAAAAAAATGAATC    900
      G E L K S V P T T Q C L D N S K K N E S      235
TCCCTTTTGGGAAGCTTTATGAGTCAGTGAAGAAAGAGTTGGATGTAAATCACA AAAAGA    960
      P F W K L Y E S V K K E L D V K S Q K E      255
AAATGTCCTACAGTATTGTAGAAAATCTGGATTACAACTGATTACGCAACAGAGAAAGA    1020
      N V L Q Y C R K S G L Q T D Y A T E K E      275
AAGTGCTGATGGTTTACAGGGGGAGACCCAACTGTTGGTCTCGCGTAAGTCAAGACCAA    1080
      S A D G L Q G E T Q L L V S R K S R P K      295
ATCTGGTGGGAGCGGCCACGCTGTGGCAGAGCCTGCTTCACCTGAACAAGAGCTTGACCA    1140
      S G G S G H A V A E P A S P E Q E L D Q      315
GAACAAGGGGAAGGGAAGAGACGTGGAGTCTGTTTCAGACTCCCAGCAAGGCTGTGGGCGC    1200
      N K G K G R D V E S V Q T P S K A V G A      335
CAGCTTTCCTCTCTATGAGCCGGCTAAAATGAAGACCCCTGTACAATATTCACAGCAACA    1260
      S F P L Y E P A K M K T P V Q Y S Q Q Q      355

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2/15

Figur 1
(Fortsetzung)

```

AAATTCTCCACAAAAACATAAGAACAAGACCTGTATACTACTGGTAGAAGAGAATCTGT 1320
N S P Q K H K N K D L Y T T G R R E S V 375

GAATCTGGGTAAAAGTGAAGGCTTCAAGGCTGGTGATAAAACTCTTACTCCCAGGAAGCT 1380
N L G K S E G F K A G D K T L T P R K L 395

TTCAACTAGAAATCGAACACCAGCTAAAGTTGAAGATGCAGCTGACTCTGCCACTAAGCC 1440
S T R N R T P A K V E D A A D S A T K P 415

AGAAAATCTCTCTTCCAAAACCAGAGGAAGTATTCCTACAGATGTGGAAGTTCTGCCTAC 1500
E N L S S K T R G S I P T D V E V L P T 435

GGAAACTGAAATTCACAATGAGCCATTTTTAACTCTGTGGCTCACTCAAGTTGAGAGGAA 1560
E T E I H N E P F L T L W L T Q V E R K 455

GATCCAAAAGGATTCCCTCAGCAAGCCTGAGAAATTGGGCACTACAGCTGGACAGATGTG 1620
I Q K D S L S K P E K L G T T A G Q M C 475

CTCTGGGTTACCTGGTCTTAGTTTCAGTTGATATCAACAACTTTGGTGATTCCATTAATGA 1680
S G L P G L S S V D I N N F G D S I N E 495
                                END OF EXON 7 ---->}

GAGTGAGGGAATACCTTTGAAAAGAAGGCGTGTGTCTTTGGTGGGCACCTAAGACCTGA 1740
S E G I P L K R R R V S F G G H L R P E 515
                                [-----] NUCLEAR TARGETING SEQUENCE

ACTATTTGATGAAAACCTTGCCCTCCTAATACGCCTCTCAAAAGGGGAGAAGCCCCAACCAA 1800
L F D E N L P P N T P L K R G E A P T K 535

AAGAAAGTCTCTGGTAATGCACACTCCACCTGTCTCTGAAGAAAATCATCAAGGAACAGCC 1860
R K S L V M H T P P V L K K I I K E Q P 555
[----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---]

TCAACCATCAGGAAAACAAGAGTCAGGTTTCAGAAATCCATGTGGAAGTGAAGGCACAAAG 1920
Q P S G K Q E S G S E I H V E V K A Q S 575

CTTGGTTATAAGCCCTCCAGCTCCTAGTCCTAGGAAAACCTCCAGTTGCCAGTGATCAACG 1980
L V I S P P A P S P R K T P V A S D Q R 595

CCGTAGGTCCTGCAAAACAGCCCCTGCTTCCAGCAGCAAATCTCAGACAGAGGTTCTCTAA 2040
R R S C K T A P A S S S K S Q T E V P K 615

GAGAGGAGGAGAAAGAGTGGCAACCTGCCTTCAAAAGAGAGTGTCTATCAGCCGAAGTCA 2100
R G G E R V A T C L Q K R V S I S R S Q 635

ACATGATATTTTACAGATGATATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGCTTCGGAAGCAAATCT 2160
H D I L Q M I C S K R R S G A S E A N L 655

GATTGTTGCAAAATCATGGGCAGATGTAGTAAAACCTTGGTGCAAAACAAACACAAACTAA 2220
I V A K S W A D V V K L G A K Q T Q T K 675

AGTCATAAAACATGGTCTCTCAAAGGTCAATGAACAAAAGGCAAAGAAGACCTGCTACTCC 2280
V I K H G P Q R S M N K R Q R R P A T P 695
                                NUCLEAR TARGETING SEQUENCE [-----]

AAAGAAGCCTGTGGGCGAAGTTCACAGTCAATTAGTACAGGCCACGCAAACTCTCCTTG 2340
K K P V G E V H S Q F S T G H A N S P C 715

```

THIS PAGE BLANK (USPTC)

3/15

Figur 1
(Fortsetzung)

TACCATAATAATAGGGAAAGCTCATACTGAAAAAGTACATGTGCCTGCTCGACCCTACAG	2400
T I I I G K A H T E K V H V P A R P Y R	735
AGTGCTCAACAACCTTCATTTCCAACCAAAAAATGGACTTTAAGGAAGATCTTTCAGGAAT	2460
V L N N F I S N Q K M D F K E D L S G I	755
AGCTGAAATGTTCAAGACCCAGTGAAGGAGCAACCGCAGTTGACAAGCACATGTCACAT	2520
A E M F K T P V K E Q P Q L T S T C H I	775
CGCTATTTCAAATTCAGAGAATTTGCTTGGAACAGTTTCAAGGAAGTATTGAGGAGA	2580
A I S N S E N L L G K Q F Q G T D S G E	795
AGAACCTCTGCTCCCCACCTCAGAGAGTTTGGAGGAAATGTGTTCTTCAGTGCACAGAA	2640
E P L L P T S E S F G G N V F F S A Q N	815
BEGIN OF THE LARGE EXON 13 [---->	
TGCAGCAAAACAGCCATCTGATAAATGCTCTGCAAGCCCTCCCTTAAGACGGCAGTGTAT	2700
A A K Q P S D K C S A S P P L R R Q C I	835
TAGAGAAAATGGAAACGTAGCAAAAACGCCCAGGAACACCTACAAAATGACTTCTCTGGA	2760
R E N G N V A K T P R N T Y K M T S L E	855
GACAAAACCTTCAGATACTGAGACAGAGCCTTCAAAAACAGTATCCACTGTAAACAGGTC	2820
T K T S D T E T E P S K T V S T V N R S	875
AGGAAGGTCTACAGAGTTCAGGAATATACAGAAGCTACCTGTGGAAAGTAAGAGTGAAGA	2880
G R S T E F R N I Q K L P V E S K S E E	895
AACAAATACAGAAATTGTTGAGTGCATCCTAAAAAGAGGTCAGAAGGCAACACTACTACA	2940
T N T E I V E C I L K R G Q K A T L L Q	915
ACAAAGGAGAGAAGGAGAGATGAAGGAAATAGAAAGACCTTTTGAGACATATAAGGAAAA	3000
Q R R E G E M K E I E R P F E T Y K E N	935
TATTGAATTAAAAGAAAACGATGAAAAGATGAAAGCAATGAAGAGATCAAGAACTTGCGG	3060
I E L K E N D E K M K A M K R S R T W G	955
GCAGAAATGTGCACCAATGTCTGACCTGACAGACCTCAAGAGCTTGCCTGATACAGAACT	3120
Q K C A P M S D L T D L K S L P D T E L	975
CATGAAAGACACGGCAGTGGCCAGAATCTCCTCCAAACCCAAGATCATGCCAAGGCACC	3180
M K D T A R G Q N L L Q T Q D H A K A P	995
AAAGAGTGAGAAAGGCAAAATCACTAAAATGCCCTGCCAGTCATTACAACCAGAACCAAT	3240
K S E K G K I T K M P C Q S L Q P E P I	1015
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 1 ---->	
AAACACCCCAACACACACAAAACAACAGTTGAAGGCATCCCTGGGGAAAGTAGGTGTGAA	3300
N T P T H T K Q Q L K A S L G K V G V K	1035
AGAAGAGCTCCTAGCAGTCGGCAAGTTACACACGGACGTCAGGGGAGACCACGCACACGCA	3360
E E L L A V G K F T R T S G E T T H T H	1055
CAGAGAGCCAGCAGGAGATGGCAAGAGCATCAGAACGTTTAAGGAGTCTCCAAAGCAGAT	3420
R E P A G D G K S I R T F K E S P K Q I	1075

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4/15

Figur 1
(Fortsetzung)

```

CCTGGACCCAGCAGCCCGTGTAAGTGAAGAAGTGGCCAAGAAGCGCTAAGGAAGA 3480
L D P A A R V T G M K K W P R T P K E E 1095
[-----]
GGCCAGTCACTAGAAGACCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAGGTCCCTC 3540
A Q S L E D L A G F K E L F Q T P G P S 1115
----- "Ki-67 MOTIF" N° 1 -----]
TGAGGAATCAATGACTGATGAGAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAATCTCCACCACCAGA 3600
E E S M T D E K T T K I A C K S P P P E 1135
[-----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 2 ----->
ATCAGTGGACACTCCAACAAGCACAAAGCAATGGCCTAAGAGAAGTCTCAGGAAAGCAGA 3660
S V D T P T S T K Q W P K R S L R K A D 1155

TGTAAGGAAGAATTCTTAGCACTCAGGAACTAACACCATCAGCAGGGAAGCCATGCT 3720
V E E E F L A L R K L T P S A G K A M L 1175

TACGCCCAAACCAGCAGGAGGTGATGAGAAAGACATTAAAGCATTATGGGAACCTCAGT 3780
T P K P A G G D E K D I K A F H G T P V 1195

GCAGAACTGGACCTGGCAGGAACCTTTACCTGGCAGCAAAAGACAGCTACAGACTCCTAA 3840
Q K L D L A G T L P G S K R Q L Q T P K 1215
[-----]
GGAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACTCCTGG 3900
E K A Q A L E D L A G F K E L F Q T P G 1235
----- "Ki-67 MOTIF" N° 2 -----]
TCACACCGAGGAATTAGTGGCTGCTGGTAAAACCACTAAAATACCCTGCGACTCTCCACA 3960
H T E E L V A A G K T T K I P C D S P Q 1255
[-----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 3
GTCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGACCCAAGAGAAGTATCAGGAA 4020
S D P V D T P T S T K Q R P K R S I R K 1275
----->
AGCAGATGTAGAGGGAGAAGTCTTAGCGTGCAGGAATCTAATGCCATCAGCAGGCAAAGC 4080
A D V E G E L L A C R N L M P S A G K A 1295

CATGCACACGCCTAAACCATCAGTAGGTGAAGAGAAAGACATCATCATATTTGTGGGAAC 4140
M H T P K P S V G E E K D I I I F V G T 1315

TCCAGTGCAGAACTGGACCTGACAGAGAACTTAACCGGCAGCAAGAGACGGCCACAAAC 4200
P V Q K L D L T E N L T G S K R R P Q T 1335
[-----]
TCCTAAGGAAGAGGCCAGGCTCTGGAAGACCTGACTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGAC 4260
P K E E A Q A L E D L T G F K E L F Q T 1355
----- "Ki-67 MOTIF" N° 3 -----]
CCCTGGTCATACTGAAGAAGCAGTGGCTGCTGGCAAACTACTAAAATGCCCTGCGAATC 4320
P G H T E E A V A A G K T T K M P C E S 1375
---] [-----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT"
TTCTCCACCAGAATCAGCAGACACCCCAACAAGCACAGAAGGCAGCCCAAGACACCTTT 4380
S P P E S A D T P T S T R R Q P K T P L 1395
N° 4 ----->
GGAGAAAAGGGACGTACAGAAGGAGCTCTCAGCCCTGAAGAAGCTCACACAGACATCAGG 4440
E K R D V Q K E L S A L K K L T Q T S G 1415

GGAAACCACACACACAGATAAAGTACCAGGAGGTGAGGATAAAAGCATCAACGCGTTTAG 4500
E T T H T D K V P G G E D K S I N A F R 1435

GGAAACTGCAAAACAGAACTGGACCCAGCAGCAAGTGTAAGTGGTAGCAAGAGGCACCC 4560
E T A K Q K L D P A A S V T G S K R H P 1455
[-----]
AAAACTAAGGAAAAGGCCCAACCCCTAGAAGACCTGGCTGGCTGGAAAGAGCTCTTCCA 4620
K T K E K A Q P L E D L A G W K E L F Q 1475
----- "Ki-67 MOTIF" N° 4 -----]

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5/15

Figur 1
(Fortsetzung)

```

GACACCAGTATGCACTGACAAGCCCACGACTCAGGAGAAAACCTACCAAATAGCCTGCAG 4680
T P V C T D K P T T H E K T T K I A C R 1495
-----] [----> BEGIN OF "Ki-67
ATCACAACCAGACCCAGTGGACACACCAACAAGCTCCAAGCCACAGTCCAAGAGAAGTCT 4740
S Q P D P V D T P T S S K P Q S K R S L 1515
REPEAT" N° 5 ---->
CAGGAAAGTGGACGTAGAAGAAGAATTCTTCGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGG 4800
R K V D V E E E F F A L R K R T P S A G 1535
[----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---]
CAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGAAAAACATCTACGCATTAT 4860
K A M H T P K P A V S G E K N I Y A F M 1555

GGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCT 4920
G T P V Q K L D L T E N L T G S K R R L 1575
[---
ACAAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTT 4980
Q T P K E K A Q A L E D L A G F K E L F 1595
----- "Ki-67 MOTIF" N° 5 -----
CCAGACACGAGGTACACTGAGGAATCAATGACTAACGATAAAACTGCCAAAGTAGCCTG 5040
Q T R G H T E E S M T N D K T A K V A C 1615
-----] [----> BEGIN OF "Ki-67
CAAATCTTCACAACCAGACCTAGACAAAAACCCAGCAAGCTCCAAGCGACGGCTCAAGAC 5100
K S S Q P D L D K N P A S S K R R L K T 1635
REPEAT" N° 6 ---->
ATCCCTGGGGAAAGTGGGCGTGAAAGAAGAGCTCCTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAGAC 5160
S L G K V G V K E E L L A V G K L T Q T 1655

ATCAGGAGAGACTACACACACACACAGAGCCAACAGGAGATGGTAAGAGCATGAAAGC 5220
S G E T T H T H T E P T G D G K S M K A 1675

ATTTATGGAGTCTCCAAAGCAGATCTTAGACTCAGCAGCAAGTCTAACTGGCAGCAAGAG 5280
F M E S P K Q I L D S A A S L T G S K R 1695

GCAGCTGAGAAGTCTTAAGGGAAAGTCTGAAGTCCCTGAAGACCTGGCCGGCTTCATCGA 5340
Q L R T P K G K S E V P E D L A G F I E 1715
[----- "Ki-67 MOTIF" N° 6 -----
GCTCTTCAGACACCAAGTCACACTAAGGAATCAATGACTAATGAAAAAAGTACCAAAGT 5400
L F Q T P S H T K E S M T N E K T T K V 1735
-----] [----> BEGIN OF
ATCCTACAGAGCTTCACAGCCAGACCTAGTGGACACCCCAACAAGCTCCAAGCCACAGCC 5460
S Y R A S Q P D L V D T P T S S K P Q P 1755
"Ki-67 REPEAT" N° 7 ---->
CAAGAGAAGTCTCAGGAAAGCAGACACTGAAGAAGAATTTTAGCATTTAGGAAACAAAC 5520
K R S L R K A D T E E E F L A F R K Q T 1775

GCCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAGGTGAAGAGAAAAGACAT 5580
P S A G K A M H T P K P A V G E E K D I 1795

CAACACGTTTTTGGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCAGCCAGGAAATTTACCTGGCAG 5640
N T F L G T P V Q K L D Q P G N L P G S 1815

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

6/15

Figur 1
(Fortsetzung)

```

CAATAGACGGCTACAACTCGTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGAACTGACTGGCTT 5700
N R R L Q T R K E K A Q A L E E L T G F 1835
[----- "Ki-67 MOTIF" N° 7 -----]
CAGAGAGCTTTTCCAGACACCATGCACTGATAACCCACAGCTGATGAGAAAACCTACCAA 5760
R E L F Q T P C T D N E T A D E K T T K 1855
[-----] [----> BEGIN
AAAAATACTCTGCAAATCTCCGCAATCAGACCCAGCGGACACCCCAACAAACACAAAGCA 5820
K I L C K S P Q S D P A D T P T N T K Q 1875
OF "Ki-67 REPEAT" N° 8 ---->
ACGGCCCAAGAGAAGCCTCAAGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTTCAGATTTCAGGAA 5880
R P K R S L K K A D V E E E F L A F R K 1895

ACTAACACCATCAGCAGGCCAAAGCCATGCACACGCCTAAAGCAGCAGTAGGTGAAGAGAA 5940
L T P S A G K A M H T P K A A V G E E K 1915

AGACATCAACACATTTGTGGGGACTCCAGTGGAGAAAAGTGGACCTGCTAGGAAATTTACC 6000
D I N T F V G T P V E K L D L L G N L P 1935

TGGCAGCAAGAGACGGCCACAACTCCTAAAGAAAAGGCCAAGGCTCTAGAAGATCTGGC 6060
G S K R R P Q T P K E K A K A L E D L A 1955
[----- "Ki-67 MOTIF" N° 8 -----]
TGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGTCACTGAGGAATCAATGACCGATGACAA 6120
G F K E L F Q T P G H T E E S M T D D K 1975
[-----] [---->
AATCACAGAAGTATCCTGCAAATCTCCACAACCAAGTCAAAACCCCAACAAAGCTC 6180
I T E V S C K S P Q P D P V K T P T S S 1995
BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 9 ---->
CAAGCAACGACTCAAGATATCCTTGGGGAAAGTAGGTGTGAAAGAAGAGGTCTACCAGT 6240
K Q R L K I S L G K V G V K E E V L P V 2015

CGGCAAGCTCACACAGACGTCAGGGAAGACCACACAGACACACAGAGAGACAGCAGGAGA 6300
G K L T Q T S G K T T Q T H R E T A G D 2035

TGGAAAGAGCATCAAAGCGTTTAAGGAATCTGCAAAGCAGATGCTGGACCCAGCAAATA 6360
G K S I K A F K E S A K Q M L D P A N Y 2055

TGGAACTGGGATGGAGAGGTGGCCAAGAACACCTAAGGAAGAGGGCCCAATCACTAGAAGA 6420
G T G M E R W P R T P K E E A Q S L E D 2075
[----- "Ki-67 MOTIF" N° 9 --]
CCTGGCCGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGTCACTGAGGAATCAACAACTGA 6480
L A G F K E L F Q T P D H T E E S T T D 2095
[-----]
TGACAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAATCTCCACCACCAGAATCAATGGACACTCCAAC 6540
D K T T K I A C K S P P P E S M D T P T 2115
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 10 ---->
AAGCACAAGGAGGCGGCCCAAAACACCTTTGGGGAAAAGGGATATAGTGGAAAGAGCTCTC 6600
S T R R R P K T P L G K R D I V E E L S 2135

AGCCCTGAAGCAGCTCACACAGACCACACACACAGACAAAGTACCAGGAGATGAGGATAA 6660
A L K Q L T Q T T H T D K V P G D E D K 2155

AGGCATCAACGTGTTTCAGGGAAAGTGCAAAACAGAAAGTGGACCCAGCAGCAAGTGTAAC 6720
G I N V F R E T A K Q K L D P A A S V T 2175

TGGTAGCAAGAGGCAGCCAAGAAGTCTTAAGGGAAAAGCCCAACCCCTAGAAGACTTGGC 6780
G S K R Q P R T P K G K A Q P L E D L A 2195
[----- Ki-67 "MOTIF" N° 10 ----]
TGGCTTGAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGTATGCACTGACAAGCCCACGACTCAGAGAA 6840
G L K E L F Q T P V C T D K P T T H E K 2215
[-----] [---->

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7/15

Figur 1
(Fortsetzung)

AACTACCAAAATAGCCTGCAGATCTCCACAACCAGACCCAGTGGGTACCCCAACAATCTT 6900
 T T K I A C R S P Q P D P V G T P T I F 2235
 BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 11 ----> .
 CAAGCCACAGTCCAAGAGAAGTCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATCCTTAGCACT 6960
 K P Q S K R S L R K A D V E E E S L A L 2255
 [-----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING
 CAGGAAACGAACACCATCAGTAGGGAAAGCTATGGACACACCCAAACCAGCAGGAGGTGA 7020
 R K R T P S V G K A M D T P K P A G G D 2275
 SEQUENCE-]
 TGAGAAAGACATGAAAGCATTATGGGAACTCCAGTGCAGAAATTGGACCTGCCAGGAAA 7080
 E K D M K A F M G T P V Q K L D L P G N 2295

 TTTACCTGGCAGCAAAAGATGGCCACAAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGA 7140
 L P G S K R W P Q T P K E K A Q A L E D 2315
 [-----"Ki-67 MOTIF" N° 11 --
 CCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAGGCACTGACAAGCCCACGACTGATGA 7200
 L A G F K E L F Q T P G T D K P T T D E 2335
 -----]
 GAAACTACCAAAATAGCCTGCAAACTCTCCACAACCAGACCCAGTGGACACCCAGCAAG 7260
 K T T K I A C K S P Q P D P V D T P A S 2355
 [----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 12 ---->
 CACAAAGCAACGGCCCAAGAGAAACCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTAGC 7320
 T K Q R P K R N L R K A D V E E E F L A 2375
 [---BIPARTITE NUCLEAR TARGETING
 ACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGGACACCCCAAAACCAGCAGTAAG 7380
 L R K R T P S A G K A M D T P K P A V S 2395
 SEQUENCE-----]
 TGATGAGAAAAATATCAACACATTTGTGGAACTCCAGTGCAGAACTGGACCTGCTAGG 7440
 D E K N I N T F V E T P V Q K L D L L G 2415

 AAATTTACCTGGCAGCAAGAGACAGCCACAGACTCCTAAGGAAAAGGCTGAGGCTCTAGA 7500
 N L P G S K R Q P Q T P K E K A E A L E 2435
 [-----"Ki-67 MOTIF" N° 12 --
 GGACCTGGTTGGCTTCAAAGAACTCTTCCAGACACCAGGTCACACTGAGGAATCAATGAC 7560
 D L V G F K E L F Q T P G H T E E S M T 2455
 -----]
 TGATGACAAAATCACAGAAGTATCCTGTAAATCTCCACAGCCAGAGTCATTCAAAACCTC 7620
 D D K I T E V S C K S P Q P E S F K T S 2475
 [----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 13 ---->
 AAGAAGCTCCAAGCAAAGGCTCAAGATACCCCTGGTGAAAGTGGACATGAAAGAAGAGCC 7680
 R S S K Q R L K I P L V K V D M K E E P 2495

 CCTAGCAGTCAGCAAGCTCACACGGACATCAGGGGAGACTACGCAAACACACACAGAGCC 7740
 L A V S K L T R T S G E T T Q T H T E P 2515

 AACAGGAGATAGTAAGAGCATCAAAGCGTTTAAGGAGTCTCAAAGCAGATCCTGGACCC 7800
 T G D S K S I K A F K E S P K Q I L D P 2535

 AGCAGCAAGTGTAAGTGGTAGCAGGAGGCAGCTGAGAACTCGTAAGGAAAAGGCCCGTGC 7860
 A A S V T G S R R Q L R T R K E K A R A 2555
 [-----
 TCTAGAAGACCTGGTTGACTTCAAAGAGCTCTTCTCAGCACCAGGTCACACTGAAGAGTC 7920
 L E D L V D F K E L F S A P G H T E E S 2575
 -- "Ki-67 MOTIF" N° 13 -----]
 AATGACTATTGACAAAAACACAAAAATTCCCTGCAAACTCCCCCACCAGAATAACAGA 7980
 M T I D K N T K I P C K S P P P E L T D 2595
 [----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 14 ---->
 CACTGCCACGAGCACAAAGAGATGCCCAAGACACGTCCAGGAAAGAAGTAAAAGAGGA 8040
 T A T S T K R C P K T R P R K E V K E E 2615

THIS PAGE BLANK (USPTO)

8/15

Figur 1
(Fortsetzung)

```

GCTCTCAGCAGTTGAGAGGCTCACGCAAACATCAGGGCAAAGCACACACACACACAAAGA 8100
L S A V E R L T Q T S G Q S T H T H K E 2635

ACCAGCAAGCGGTGATGAGGGCATCAAAGTATTGAAGCAACGTGCAAAGAAGAAACCAA 8160
P A S G D E G I K V L K Q R A K K K P N 2655
[---BIPARTITE
CCCAGTAGAAGAGGAACCCAGCAGGAGAAGGCCAAGAGCACCTAAGGAAAAGGCCCAACC 8220
P V E E E P S R R R P R A P K E K A Q P 2675
NUCLEAR TARGETING SEQUENCE-----][-----
CCTGGAAGACCTGGCCGGCTTCACAGAGCTCTCTGAAACATCAGGTCACACTCAGGAATC 8280
L E D L A G F T E L S E T S G H T Q E S 2695
-- "Ki-67 MOTIF" N° 14 -----]
ACTGACTGCTGGCAAAGCCACTAAAATACCCTGCGAATCTCCCCACTAGAAGTGGTAGA 8340
L T A G K A T K I P C E S P P L E V V D 2715
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 15 ---->
CACCACAGCAAGCACAAAGAGGCATCTCAGGACACGTGTGCAGAAGGTACAAGTAAAAGA 8400
T T A S T K R H L R T R V Q K V Q V K E 2735

AGAGCCTTCAGCAGTCAAGTTCACACAAACATCAGGGGAAACCACGGATGCAGACAAAGA 8460
E P S A V K F T Q T S G E T T D A D K E 2755

ACCAGCAGGTGAAGATAAAGGCATCAAAGCATTGAAGGAATCTGCAAAACAGACACCGGC 8520
P A G E D K G I K A L K E S A K Q T P A 2775

TCCAGCAGCAAGTGTAAGTGGCAGCAGGAGACGGCCAAAGAGCACCCAGGGAAAGTGCCCA 8580
P A A S V T G S R R R P R A P R E S A Q 2795
[-----
AGCCATAGAAGACCTAGCTGGCTTCAAAGACCCAGCAGGTCACACTGAAGAATCAAT 8640
A I E D L A G F K D P A A G H T E E S M 2815
-- "Ki-67 MOTIF" N° 15 -----]
GACTGATGACAAAACCACTAAAATACCCTGCAAATCATCACCAGAACTAGAAGACACCGC 8700
T D K T T K I P C K S S P E L E D T A 2835
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 16 ---->
AACAAGCTCAAAGAGACGGCCCAGGACACGTGCCCAGAAAGTAGAAGTGAAGGAGGAGCT 8760
T S S K R R P R T R A Q K V E V K E E L 2855

GTTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAAACCTCAGGGGAGACCACGCACACCGACAAAGAGCC 8820
L A V G K L T Q T S G E T T H T D K E P 2875

GGTAGGTGAGGGCAAAGGCACGAAAGCATTTAAGCAACCTGCAAAGCGGAACGTGGACGC 8880
V G E G K G T K A F K Q P A K R N V D A 2895
[BIPARTITE NUCLEAR
AGAAGATGTAATTGGCAGCAGGAGACAGCCAAGAGCACCTAAGGAAAAGGCCCAACCCCT 8940
E D V I G S R R Q P R A P K E K A Q P L 2915
TARGETING SEQUENCE-----][-----
GGAAGACCTGGCCAGCTTCCAAGAGCTCTCTCAAACACCAGGCCACACTGAGGAACTGGC 9000
E D L A S F Q E L S Q T P G H T E E L A 2935
-- "Ki-67 MOTIF" N° 16 -----]
AAATGGTGCTGCTGATAGCTTTACAAGCGCTCCAAAGCAAACACCTGACAGTGGAAAACC 9060
N G A A D S F T S A P K Q T P D S G K P 2955
-----] END OF "Ki-67 REPEAT" N° 16

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9/15

Figur 1
(Fortsetzung)

TCTAAAAATATCCAGAAGAGTTCTTCGGGGCCCCCTAAAGTAGAACCCGTGGGAGACGTGGT 9120
 L K I S R R V L R A P K V E P V G D V V 2975
 AAGCACCAGAGACCCTGTAAATCACAAGCAAAAGCAACACTTCCCTGCCCCCACTGCC 9180
 S T R D P V K S Q S K S M T S L P P L P 2995
 CTTCAAGAGGGGAGGTGGCAAAGATGGAAGCGTCACGGGAACCAAGAGGCTGCGCTGCAT 9240
 F K R G G G K D G S V T G T K R L R C M 3015
 [-----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE-----]
 GCCAGCACCAGAGGAAATTGTGGAGGAGCTGCCAGCCAGCAAGAAGCAGAGGGTTGCTCC 9300
 P A P E E I V E E L P A S K K Q R V A P 3035
 CAGGGCAAGAGGGCAAAATCATCCGAACCCGTGGTCATCATGAAGAGAAGTTTGAGGACTTC 9360
 R A R G K S S E P V V I M K R S L R T S 3055
 [-----] ATP/GTP-BINDING MOTIF A (P-LOOP)
 TGCAAAAAGAATTGAACCTGCGGAAGAGCTGAACAGCAACGACATGAAAACCAACAAAGA 9420
 A K R I E P A E E L N S N D M K T N K E 3075
 GGAACACAAATTACAAGACTCGGTCCCTGAAAATAAGGGAATATCCCTGCGCTCCAGACG 9480
 E H K L Q D S V P E N K G I S L R S R R 3095
 [-----END OF THE LARGE EXON 13-----]
 CCAAGATAAGACTGAGGCAGAACAGCAAATAACTGAGGTCTTTGTATTAGCAGAAAGAAT 9540
 Q D K T E A E Q Q I T E V F V L A E R I 3115
 AGAAATAAACAGAAATGAAAAGAAGCCCATGAAGACCTCCCCAGAGATGGACATTCAGAA 9600
 E I N R N E K K P M K T S P E M D I Q N 3135
 TCCAGATGATGGAGCCCGGAAACCCATACCTAGAGACAAAGTCACTGAGAACAAAAGGTG 9660
 P D D G A R K P I P R D K V T E N K R C 3155
 [-----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE-----]
 CTTGAGGTCTGCTAGACAGAATGAGAGCTCCACGCTAAGGTGGCAGAGGAGAGCGGAGG 9720
 L R S A R Q N E S S Q P K V A E E S G G 3175
 GCAGAAGAGTGCGAAGGTTCTCATGCAGAATCAGAAAGGGAAGGAGAAGCAGGAAATTC 9780
 Q K S A K V L M Q N Q K G K G E A G N S 3195
 AGACTCCATGTGCCTGAGATCAAGAAAGACAAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGGA 9840
 D S M C L R S R K T K S Q P A A S T L E 3215
 GAGCAAATCTGTGCAGAGAGTAACGCGGAGTGTCAAGAGGTGTGCAGAAAATCCAAAGAA 9900
 S K S V Q R V T R S V K R C A E N P K K 3235
 GGCTGAGGACAATGTGTGTGTCAAGAAAAATAACAACCAGAAGTCATAGGGACAGTGAAGA 9960
 A E D N V C V K K I T T R S H R D S E D 3255
 TATTGACAGAAAAATCGAACTGGGAAAAATATAATAAAGTTAGTTTTGTGATAAGTTCT 10020
 I . 3256

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/15

Figur 1
(Fortsetzung)

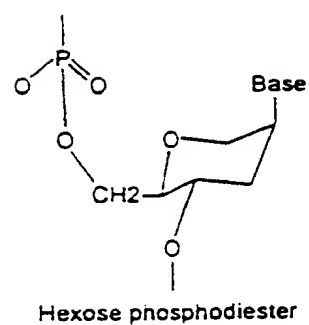
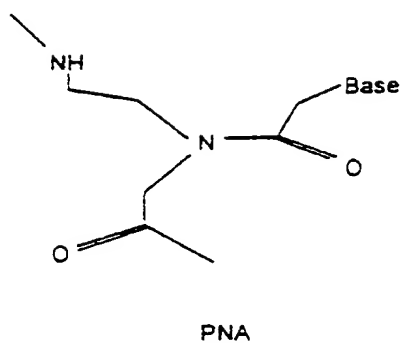
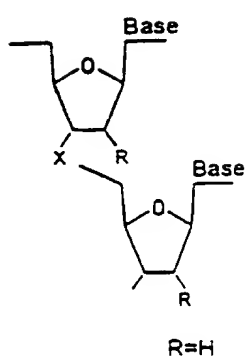
AGTGCAGTTTTTGTCTATAAATTACAAGTGAATTCTGTAAAGTAAGGCTGTCAAGTCTGCTTA 10080
AGGGAAGAAAACCTTTGGATTTGCTGGGTCTGAATCGGCTTCATAAACTCCACTGGGAGCA 10140
CTGCTGGGCTCCTGGACTGAGAATAGTTGAACACCGGGGGCTTTGTGAAGGAGTCTGGGC 10200
CAAGGTTTGGCCTCAGCTTTTGCAGAATGAAGCCTTGAGGTCTGTCAACCCACAGCCAC 10260
CCTACAGCAGCCTTAACCTGTGACACTTGCCACACATGTGTCGTCTGTTTGTCTATGTT 10320
CTCCAGGGCAGGTTGGCAGGAACAACATCTCTGTCGTCTGTCCTCAACACTGAGCAGGCACTC 10380
GGTAAACACGAATGAATGGATAAGCGCACGGATGAATGGAGCTTACAAGATCTGTCTTTC 10440
CAATGGCCGGGGGCATTTGGTCCCCAAATTAAGGCTATTGGACATCTGCACAGGACAGTC 10500
CTATTTTTGATGTCCTTTCTCTTCTGAAAATAAAGTTTTGTGCTTTGGAGAATGACTCGT 10560
GAGCACATCTTTAGGGACCAAGAGTGACTTTCTGTAAGGAGTGACTCGTGGCTTGCCTTG 10620
GTCTCTTGGGAATACTTTTCTAACTAGGGTTGCTCTCACCTGAGACATTCTCCACCCGCG 10680
GAATCTCAGGGTCCCAGGCTGTGGGCCATCACGACCTCAAACCTGGCTCCTAATCTCCAGC 10740
TTTCTGTCTATTGAAAGCTTCGGAAGTTTACTGGCTCTGCTCCCGCCTGTTTTCTTCTG 10800
ACTCTATCTGGCAGCCCGATGCCACCCAGTACAGGAAGTGACACCAGTACTCTGTAAAGC 10860
ATCATCATCCTTGGAGAGACTGAGCACTCAGCACCTTCAGCCACGATTTCAGGATCGCTT 10920
CCTTGTGAGCCGCTGCCTCCGAAATCTCCTTTGAAGCCAGACATCTTCTCCAGCTTCA 10980
GACTTGTAGATATAACTCGTTTCATCTTCATTTACTTTCCACTTTGCCCCCTGTCTCTCT 11040
GTGTTCCCCAAATCAGAGAATAGCCCGCCATCCCCCAGATCACCTGTCTGGATTCTCTCC 11100
CATTACCCACCTTGCCAGGTGCAGGTGAGGATGGTGCACCAGACAGGGTAGCTGTCCCC 11160
CAAAATGTCCTGTGCGGGCAGTGCCCTGTCTCCACGTTTGTCTTCCAGTGTCTGGCG 11220
GGGAGCCAGGTGACATCATAAATACTTGCTGAATGAATGCAGAAATCAGCGTACTGACT 11280
TGTACTATATTGGCTGCCATGATAGGGTTCTCACAGCGTCATCCATGATCGTAAGGGAGA 11340
ATGACATTCTGCTTGAGGGAGGGAATAGAAAGGGGCAGGGAGGGGACATCTGAGGGCTTC 11400
ACAGGGCTGCAAAGGGTACAGGGATTGCACCAGGGCAGAACAGGGGAGGGTGTTCAGGA 11460
AGAGTGGCTCTTAGCAGAGGCACCTTTGGAAGGTGTGAGGCATAAATGCTTCCTTCTACGT 11520
AGGCCAACCTCAAAACCTTTTCTAGTAGGAATGTTGCTATGATCAAGTTGTTCTAACACTTA 11580
GACTTAGTAGTAATTATGAACCTCACATAGAAAAATTTTATCCAGCCATATGCCTGTGGA 11640
GTGGAATATTCTGTTTAGTAGAAAAATCCTTTAGAGTTTCAAGCTCTAACAGAAATCTTGC 11700
TGAAGTATGTCAGCACCTTTTCTCACCTGGTAAGTACAGTATTTCAAGAGCACGCTAAG 11760
GGTGGTTTTTCATTTTACAGGGCTGTTGATGATGGGTTAAAAATGTTTCAATTAAGGGCTAC 11820
CCCCGTGTTTAAATAGATGAACACCACCTTCTACACAACCCTCCTTGGTACTGGGGGAGGGA 11880
GAGATCTGACAAATACTGCCCCATTCCCTAGGCTGACTGGATTGAGAACAAATACCCAC 11940
CCATTTCCACCATGGTATGGTAACCTTCTCTGAGCTTCAGTTTCCAAGTGAATTTCCATGT 12000
AATAGGACATTCCCATTAATAACAAGCTGTTTTTACTTTTTTGCCTCCCAGGGCCTGTGC 12060
GATCTGGTCCCCCAGCCTCTCTTGGGCTTTCTTACACTAACTCTGTACCTACCATCTCT 12120
GCCTCCCTTAGGCAGGCACCTCCAACCACCACACTCCCTGCTGTTTTCCCTGCCTGGA 12180
ACTTTCCACCAGCCCCACCAAGATCATTTTATCCAGTCCTGAGCTCAGCTTAAGGGAGG 12240
CTTCTTGCTGTGGGTTCCCTCACCCCCATGCCTGTCTCCAGGCTGGGGCAGGTTCTTA 12300
GTTTGCCTGGAATTGTTCTGTACCTCTTTGTAGCACGTAGTGTGTGAACTAAGCCACT 12360
AATTGAGTTTCTGGCTCCCCCTGTTGGGTTGTAAGTTTTGTTTCAATCATGAGGGCCGACT 12420
GTATTTCTGTTTACTGTATCCAGTGACCAGCCACAGGAGATGTCCAAATAAAGTATGTG 12480
ATGAAATGGTCTT 12493

THIS PAGE BLANK (USPTO)

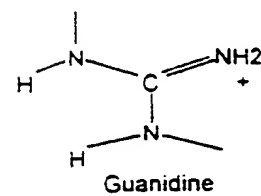
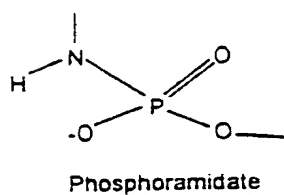
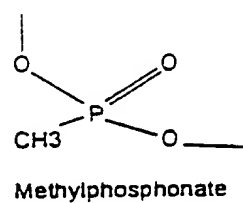
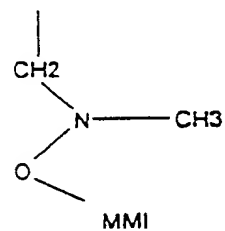
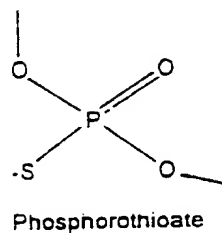
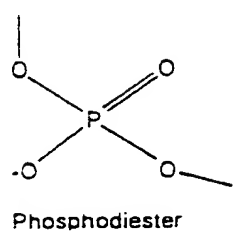
11/15

Figur 2

Struktur zucker- und phosphatmodifizierter Oligonukleotide



X=

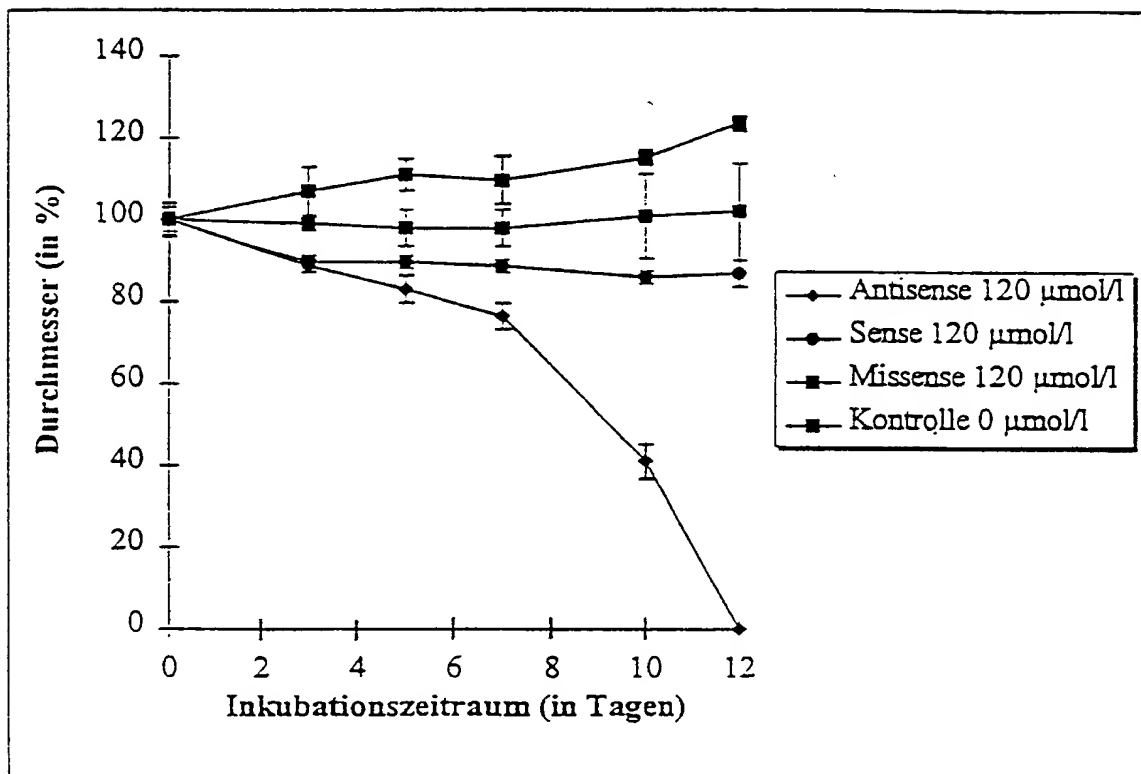


THIS PAGE BLANK (USPTO)

12/15

Figur 3

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen

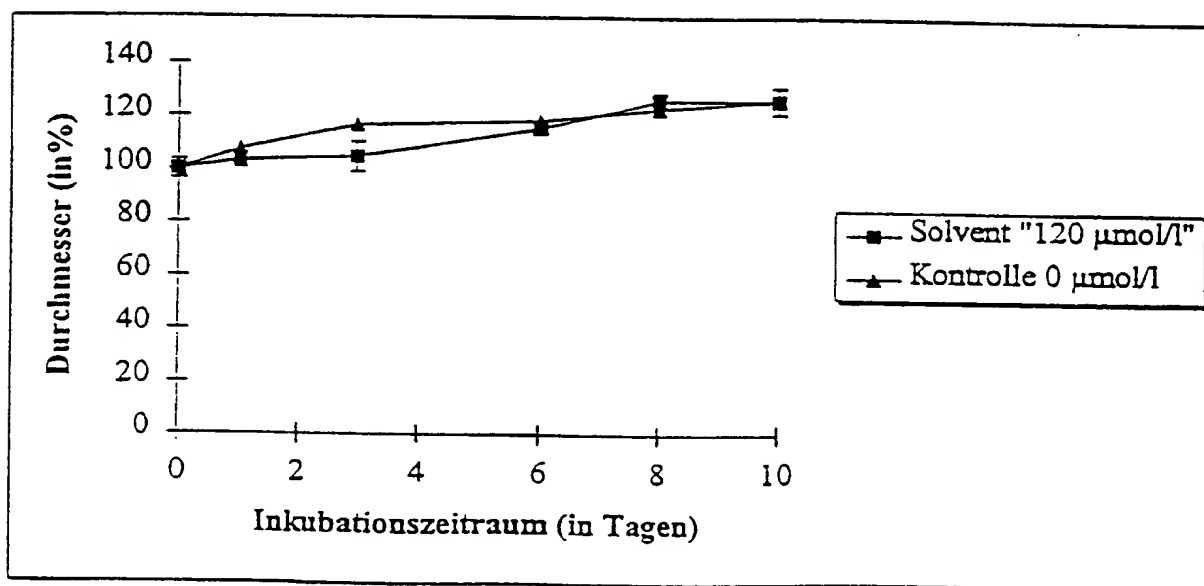


THIS PAGE BLANK (USPTO)

13/15

Figur 4

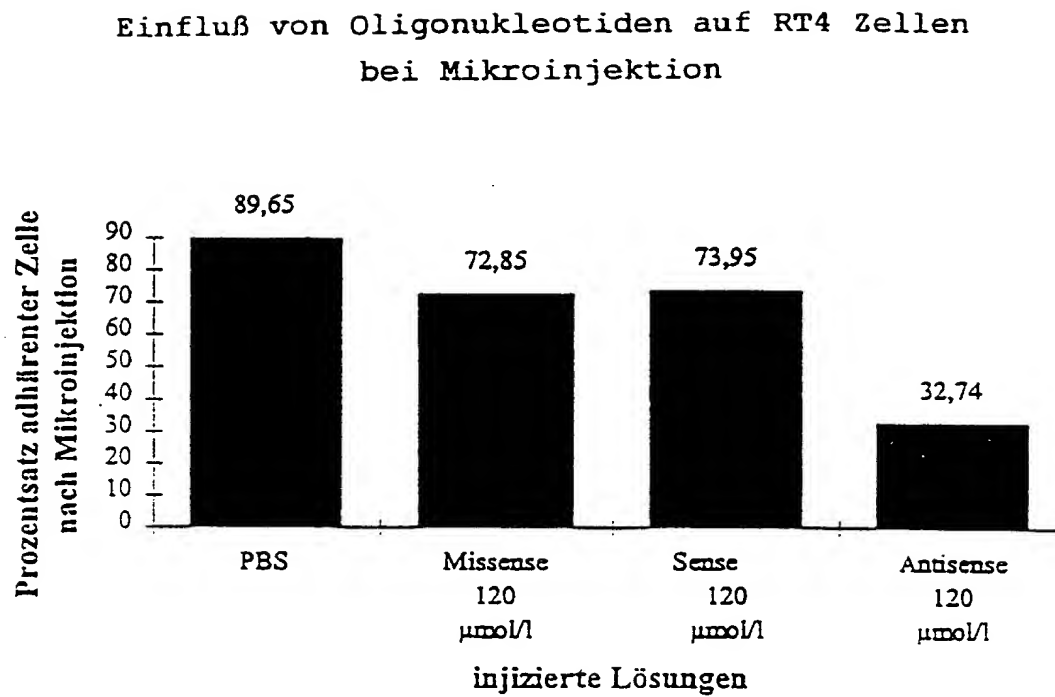
Einfluß des Lösungsmittels auf RT4 Zellen
(Negativkontrolle)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

14/15

Figur 5

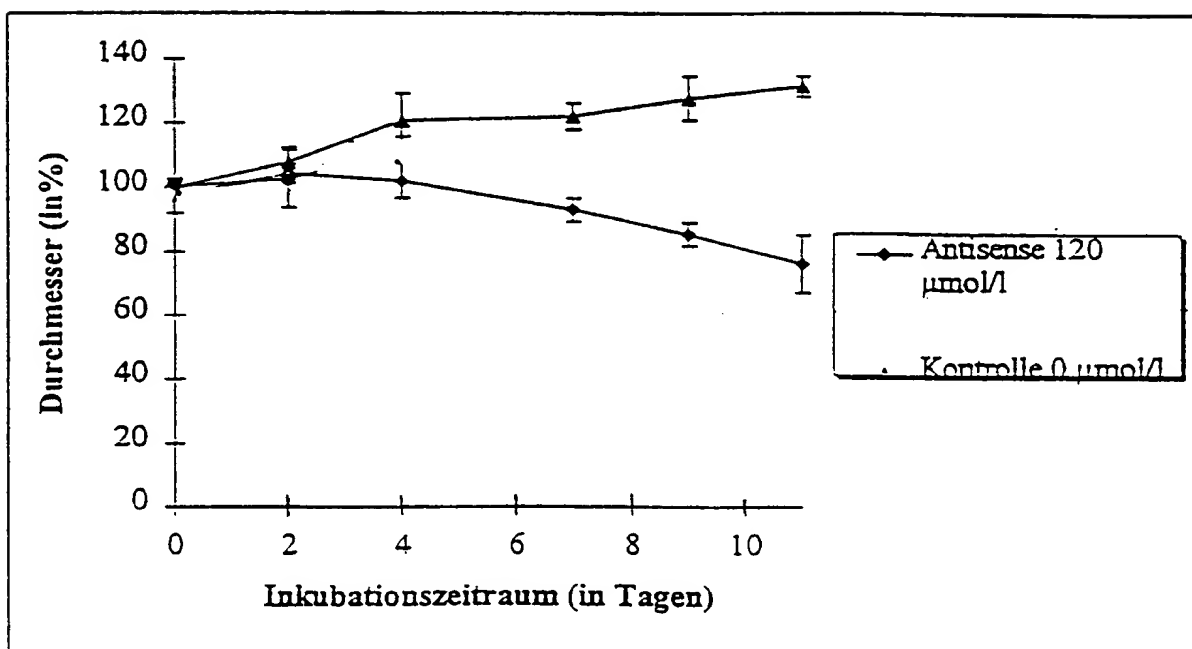


THIS PAGE BLANK (USPTO)

15/15

Figur 6

Einfluß von Oligonukleotiden auf J82 Zellen



THIS PAGE BLANK (USPTO)

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Forschungszentrum Borstel
- (B) STRASSE: Parkallee 1-40
- (C) ORT: Borstel
- (D) BUNDESLAND: Schleswig-Holstein
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D 23845

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden Zellen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 3

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 12493 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 197..9964

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CTACCGGGCG GAGGTGAGCG CGGCGCCGGC TCCTCCTGCG GCGGACTTTG GGTGCGACTT	60
GACGAGCGGT GGTTCGACAA GTGGCCTTGC GGGCCGGATC GTCCCAGTGG AAGAGTTGTA	120
AATTTGCTTC TGGCCTTCCC CTACGGATTA TACCTGGCCT TCCCCTACGG ATTATACTCA	180
ACTTACTGTT TAGAAA ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GTT ACT ATC AAA	229
Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys	
1 5 10	
AGG AGC GGG GTC GAC GGT CCC CAC TTT CCC CTG AGC CTC AGC ACC TGC	277
Arg Ser Gly Val Asp Gly Pro His Phe Pro Leu Ser Leu Ser Thr Cys	
15 20 25	
TTG TTT GGA AGG GGT ATT GAA TGT GAC ATC CGT ATC CAG CTT CCT GTT	325
Leu Phe Gly Arg Gly Ile Glu Cys Asp Ile Arg Ile Gln Leu Pro Val	
30 35 40	
GTG TCA AAA CAA CAT TGC AAA GTT GAA ATC CAT GAG CAG GAG GCA ATA	373
Val Ser Lys Gln His Cys Lys Val Glu Ile His Glu Gln Glu Ala Ile	
45 50 55	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TTA Leu 60	CAT His	AAT Asn	TTC Phe	AGT Ser	TCC Ser 65	ACA Thr	AAT Asn	CCA Pro	ACA Thr	CAA Gln 70	GTA Val	AAT Asn	GGG Gly	TCT Ser	GTT Val 75	421
ATT Ile	GAT Asp	GAG Glu	CCT Pro	GTA Val 80	CGG Arg	CTA Leu	AAA Lys	CAT His	GGA Gly 85	GAT Asp	GTA Val	ATA Ile	ACT Thr	ATT Ile 90	ATT Ile	469
GAT Asp	CGT Arg	TCC Ser	TTC Phe 95	AGG Arg	TAT Tyr	GAA Glu	AAT Asn 100	GAA Glu	AGT Ser	CTT Leu	CAG Gln	AAT Asn	GGA Gly 105	AGG Arg	AAG Lys	517
TCA Ser	ACT Thr 110	GAA Glu 110	TTT Phe	CCA Pro	AGA Arg	AAA Lys	ATA Ile 115	CGT Arg	GAA Glu	CAG Gln	GAG Glu	CCA Pro 120	GCA Ala	CGT Arg	CGT Arg	565
GTC Val 125	TCA Ser	AGA Arg	TCT Ser	AGC Ser	TTC Phe	TCT Ser 130	TCT Ser	GAC Asp	CCT Pro	GAT Asp	GAG Glu 135	AAA Lys	GCT Ala	CAA Gln	GAT Asp	613
TCC Ser 140	AAG Lys	GCC Ala	TAT Tyr	TCA Ser	AAA Lys 145	ATC Ile	ACT Thr	GAA Glu	GGA Gly	AAA Lys 150	GTT Val	TCA Ser	GGA Gly	AAT Asn	CCT Pro 155	661
CAG Gln	GTA Val	CAT His	ATC Ile	AAG Lys 160	AAT Asn	GTC Val	AAA Lys	GAA Glu	GAC Asp 165	AGT Ser	ACC Thr	GCA Ala	GAT Asp	GAC Asp	TCA Ser 170	709
AAA Lys	GAC Asp	AGT Ser	GTT Val 175	GCT Ala	CAG Gln	GGA Gly	ACA Thr 180	ACT Thr	AAT Asn	GTT Val	CAT His	TCC Ser	TCA Ser 185	GAA Glu	CAT His	757
GCT Ala	GGA Gly	CGT Arg 190	AAT Asn	GGC Gly	AGA Arg	AAT Asn 195	GCA Ala	GCT Ala	GAT Asp	CCC Pro	ATT Ile	TCT Ser 200	GGG Gly	GAT Asp	TTT Phe	805
AAA Lys 205	GAA Glu	ATT Ile	TCC Ser	AGC Ser	GTT Val	AAA Lys 210	TTA Leu	GTG Val	AGC Ser	CGT Arg	TAT Tyr 215	GGA Gly	GAA Glu	TTG Leu	AAG Lys	853
TCT Ser 220	GTT Val	CCC Pro	ACT Thr	ACA Thr	CAA Gln 225	TGT Cys	CTT Leu	GAC Asp	AAT Asn	AGC Ser 230	AAA Lys	AAA Lys	AAT Asn	GAA Glu	TCT Ser 235	901
CCC Pro	TTT Phe	TGG Trp	AAG Lys	CTT Leu 240	TAT Tyr	GAG Glu	TCA Ser	GTG Val	AAG Lys 245	AAA Lys	GAG Glu	TTG Leu	GAT Asp	GTA Val 250	AAA Lys	949
TCA Ser	CAA Gln	AAA Lys 255	GAA Glu 255	AAT Asn	GTC Val	CTA Leu	CAG Gln	TAT Tyr 260	TGT Cys	AGA Arg	AAA Lys	TCT Ser	GGA Gly 265	TTA Leu	CAA Gln	997
ACT Thr	GAT Asp	TAC Tyr 270	GCA Ala	ACA Thr	GAG Glu	AAA Lys 275	GAA Glu	AGT Ser	GCT Ala	GAT Asp	GGT Gly	TTA Leu 280	CAG Gln	GGG Gly	GAG Glu	1045
ACC Thr 285	CAA Gln	CTG Leu	TTG Leu	GTC Val	TCG Ser	CGT Arg 290	AAG Lys	TCA Ser	AGA Arg	CCA Pro	AAA Lys 295	TCT Ser	GGT Gly	GGG Gly	AGC Ser	1093
GGC Gly 300	CAC His	GCT Ala	GTG Val	GCA Ala	GAG Glu 305	CCT Pro	GCT Ala	TCA Ser	CCT Pro	GAA Glu 310	CAA Gln	GAG Glu	CTT Leu	GAC Asp	CAG Gln 315	1141

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AAC AAG GGG AAG GGA AGA GAC GTG GAG TCT GTT CAG ACT CCC AGC AAG	1189
Asn Lys Gly Lys Gly Arg Asp Val Glu Ser Val Gln Thr Pro Ser Lys	
320 325 330	
GCT GTG GGC GCC AGC TTT CCT CTC TAT GAG CCG GCT AAA ATG AAG ACC	1237
Ala Val Gly Ala Ser Phe Pro Leu Tyr Glu Pro Ala Lys Met Lys Thr	
335 340 345	
CCT GTA CAA TAT TCA CAG CAA CAA AAT TCT CCA CAA AAA CAT AAG AAC	1285
Pro Val Gln Tyr Ser Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn	
350 355 360	
AAA GAC CTG TAT ACT ACT GGT AGA AGA GAA TCT GTG AAT CTG GGT AAA	1333
Lys Asp Leu Tyr Thr Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys	
365 370 375	
AGT GAA GGC TTC AAG GCT GGT GAT AAA ACT CTT ACT CCC AGG AAG CTT	1381
Ser Glu Gly Phe Lys Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu	
380 385 390 395	
TCA ACT AGA AAT CGA ACA CCA GCT AAA GTT GAA GAT GCA GCT GAC TCT	1429
Ser Thr Arg Asn Arg Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser	
400 405 410	
GCC ACT AAG CCA GAA AAT CTC TCT TCC AAA ACC AGA GGA AGT ATT CCT	1477
Ala Thr Lys Pro Glu Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro	
415 420 425	
ACA GAT GTG GAA GTT CTG CCT ACG GAA ACT GAA ATT CAC AAT GAG CCA	1525
Thr Asp Val Glu Val Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro	
430 435 440	
TTT TTA ACT CTG TGG CTC ACT CAA GTT GAG AGG AAG ATC CAA AAG GAT	1573
Phe Leu Thr Leu Trp Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp	
445 450 455	
TCC CTC AGC AAG CCT GAG AAA TTG GGC ACT ACA GCT GGA CAG ATG TGC	1621
Ser Leu Ser Lys Pro Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys	
460 465 470 475	
TCT GGG TTA CCT GGT CTT AGT TCA GTT GAT ATC AAC AAC TTT GGT GAT	1669
Ser Gly Leu Pro Gly Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp	
480 485 490	
TCC ATT AAT GAG AGT GAG GGA ATA CCT TTG AAA AGA AGG CGT GTG TCC	1717
Ser Ile Asn Glu Ser Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser	
495 500 505	
TTT GGT GGG CAC CTA AGA CCT GAA CTA TTT GAT GAA AAC TTG CCT CCT	1765
Phe Gly Gly His Leu Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro	
510 515 520	
AAT ACG CCT CTC AAA AGG GGA GAA GCC CCA ACC AAA AGA AAG TCT CTG	1813
Asn Thr Pro Leu Lys Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu	
525 530 535	
GTA ATG CAC ACT CCA CCT GTC CTG AAG AAA ATC ATC AAG GAA CAG CCT	1861
Val Met His Thr Pro Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro	
540 545 550 555	
CAA CCA TCA GGA AAA CAA GAG TCA GGT TCA GAA ATC CAT GTG GAA GTG	1909
Gln Pro Ser Gly Lys Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val	
560 565 570	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AAG Lys	GCA Ala	CAA Gln	AGC Ser 575	TTG Leu	GTT Val	ATA Ile	AGC Ser	CCT Pro 580	CCA Pro	GCT Ala	CCT Pro	AGT Ser	CCT Pro 585	AGG Arg	AAA Lys	1957
ACT Thr	CCA Pro	GTT Val 590	GCC Ala	AGT Ser	GAT Asp	CAA Gln	CGC Arg 595	CGT Arg	AGG Arg	TCC Ser	TGC Cys	AAA Lys 600	ACA Thr	GCC Ala	CCT Pro	2005
GCT Ala 605	TCC Ser	AGC Ser	AGC Ser	AAA Lys	TCT Ser	CAG Gln 610	ACA Thr	GAG Glu	GTT Val	CCT Pro	AAG Lys 615	AGA Arg	GGA Gly	GGA Gly	GAA Glu	2053
AGA Arg 620	GTG Val	GCA Ala	ACC Thr	TGC Cys	CTT Leu 625	CAA Gln	AAG Lys	AGA Arg	GTG Val	TCT Ser 630	ATC Ile	AGC Ser	CGA Arg	AGT Ser	CAA Gln 635	2101
CAT His	GAT Asp	ATT Ile	TTA Leu	CAG Gln 640	ATG Met	ATA Ile	TGT Cys	TCC Ser	AAA Lys 645	AGA Arg	AGA Arg	AGT Ser	GGT Gly	GCT Ala 650	TCG Ser	2149
GAA Glu	GCA Ala	AAT Asn	CTG Leu 655	ATT Ile	GTT Val	GCA Ala	AAA Lys	TCA Ser 660	TGG Trp	GCA Ala	GAT Asp	GTA Val 665	GTA Val	AAA Lys	CTT Leu	2197
GGT Gly	GCA Ala	AAA Lys 670	CAA Gln	ACA Thr	CAA Gln	ACT Thr	AAA Lys 675	GTC Val	ATA Ile	AAA Lys	CAT His 680	GGT Gly 680	CCT Pro	CAA Gln	AGG Arg	2245
TCA Ser 685	ATG Met	AAC Asn	AAA Lys	AGG Arg	CAA Gln	AGA Arg 690	AGA Arg	CCT Pro	GCT Ala	ACT Thr	CCA Pro 695	AAG Lys	AAG Lys	CCT Pro	GTG Val	2293
GGC Gly 700	GAA Glu	GTT Val	CAC His	AGT Ser	CAA Gln 705	TTT Phe	AGT Ser	ACA Thr	GGC Gly 710	CAC His 710	GCA Ala	AAC Asn	TCT Ser	CCT Pro	TGT Cys 715	2341
ACC Thr	ATA Ile	ATA Ile	ATA Ile	GGG Gly 720	AAA Lys	GCT Ala	CAT His	ACT Thr	GAA Glu 725	AAA Lys	GTA Val	CAT His	GTG Val	CCT Pro 730	GCT Ala	2389
CGA Arg	CCC Pro	TAC Tyr	AGA Arg 735	GTG Val	CTC Leu	AAC Asn	AAC Asn	TTC Phe 740	ATT Ile	TCC Ser	AAC Asn	CAA Gln	AAA Lys 745	ATG Met	GAC Asp	2437
TTT Phe	AAG Lys	GAA Glu 750	GAT Asp	CTT Leu	TCA Ser	GGA Gly 755	ATA Ile 755	GCT Ala	GAA Glu	ATG Met	TTC Phe 760	AAG Lys 760	ACC Thr	CCA Pro	GTG Val	2485
AAG Lys 765	GAG Glu 765	CAA Gln	CCG Pro	CAG Gln	TTG Leu	ACA Thr 770	AGC Ser	ACA Thr	TGT Cys	CAC His	ATC Ile 775	GCT Ala	ATT Ile	TCA Ser	AAT Asn	2533
TCA Ser 780	GAG Glu	AAT Asn	TTG Leu	CTT Leu	GGA Gly 785	AAA Lys	CAG Gln	TTT Phe	CAA Gln	GGA Gly 790	ACT Thr	GAT Asp	TCA Ser	GGA Gly 795	GAA Glu	2581
GAA Glu	CCT Pro	CTG Leu	CTC Leu	CCC Pro 800	ACC Thr	TCA Ser	GAG Glu	AGT Ser	TTT Phe 805	GGA Gly	GGA Gly	AAT Asn	GTG Val	TTC Phe 810	TTC Phe	2629
AGT Ser	GCA Ala	CAG Gln	AAT Asn 815	GCA Ala	GCA Ala	AAA Lys	CAG Gln	CCA Pro 820	TCT Ser	GAT Asp	AAA Lys	TGC Cys	TCT Ser 825	GCA Ala	AGC Ser	2677

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCT	CCC	TTA	AGA	CGG	CAG	TGT	ATT	AGA	GAA	AAT	GGA	AAC	GTA	GCA	AAA	2725
Pro	Pro	Leu	Arg	Arg	Gln	Cys	Ile	Arg	Glu	Asn	Gly	Asn	Val	Ala	Lys	
		830					835					840				
ACG	CCC	AGG	AAC	ACC	TAC	AAA	ATG	ACT	TCT	CTG	GAG	ACA	AAA	ACT	TCA	2773
Thr	Pro	Arg	Asn	Thr	Tyr	Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Lys	Thr	Ser	
	845					850					855					
GAT	ACT	GAG	ACA	GAG	CCT	TCA	AAA	ACA	GTA	TCC	ACT	GTA	AAC	AGG	TCA	2821
Asp	Thr	Glu	Thr	Glu	Pro	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Thr	Val	Asn	Arg	Ser	
860					865					870					875	
GGA	AGG	TCT	ACA	GAG	TTC	AGG	AAT	ATA	CAG	AAG	CTA	CCT	GTG	GAA	AGT	2869
Gly	Arg	Ser	Thr	Glu	Phe	Arg	Asn	Ile	Gln	Lys	Leu	Pro	Val	Glu	Ser	
				880					885					890		
AAG	ACT	GAA	GAA	ACA	AAT	ACA	GAA	ATT	GTT	GAG	TGC	ATC	CTA	AAA	AGA	2917
Lys	Ser	Glu		Thr	Asn	Thr	Glu	Ile	Val	Glu	Cys	Ile	Leu	Lys	Arg	
			895					900					905			
GGT	CAG	AAG	GCA	ACA	CTA	CTA	CAA	CAA	AGG	AGA	GAA	GGA	GAG	ATG	AAG	2965
Gly	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Glu	Gly	Glu	Met	Lys	
		910					915					920				
GAA	ATA	GAA	AGA	CCT	TTT	GAG	ACA	TAT	AAG	GAA	AAT	ATT	GAA	TTA	AAA	3013
Glu	Ile	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Asn	Ile	Glu	Leu	Lys	
	925					930					935					
GAA	AAC	GAT	GAA	AAG	ATG	AAA	GCA	ATG	AAG	AGA	TCA	AGA	ACT	TGG	GGG	3061
Glu	Asn	Asp	Glu	Lys	Met	Lys	Ala	Met	Lys	Arg	Ser	Arg	Thr	Trp	Gly	
940					945					950					955	
CAG	AAA	TGT	GCA	CCA	ATG	TCT	GAC	CTG	ACA	GAC	CTC	AAG	AGC	TTG	CCT	3109
Gln	Lys	Cys	Ala	Pro	Met	Ser	Asp	Leu	Thr	Asp	Leu	Lys	Ser	Leu	Pro	
				960					965					970		
GAT	ACA	GAA	CTC	ATG	AAA	GAC	ACG	GCA	CGT	GGC	CAG	AAT	CTC	CTC	CAA	3157
Asp	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Asp	Thr	Ala	Arg	Gly	Gln	Asn	Leu	Leu	Gln	
			975					980					985			
ACC	CAA	GAT	CAT	GCC	AAG	GCA	CCA	AAG	AGT	GAG	AAA	GGC	AAA	ATC	ACT	3205
Thr	Gln	Asp	His	Ala	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Glu	Lys	Gly	Lys	Ile	Thr	
		990					995					1000				
AAA	ATG	CCC	TGC	CAG	TCA	TTA	CAA	CCA	GAA	CCA	ATA	AAC	ACC	CCA	ACA	3253
Lys	Met	Pro	Cys	Gln	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Thr	Pro	Thr	
	1005					1010					1015					
CAC	ACA	AAA	CAA	CAG	TTG	AAG	GCA	TCC	CTG	GGG	AAA	GTA	GGT	GTG	AAA	3301
His	Thr	Lys	Gln	Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Val	Lys	
1020					1025					1030					1035	
GAA	GAG	CTC	CTA	GCA	GTC	GGC	AAG	TTC	ACA	CGG	ACG	TCA	GGG	GAG	ACC	3349
Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Val	Gly	Lys	Phe	Thr	Arg	Thr	Ser	Gly	Glu	Thr	
				1040					1045					1050		
ACG	CAC	ACG	CAC	AGA	GAG	CCA	GCA	GGA	GAT	GGC	AAG	AGC	ATC	AGA	ACG	3397
Thr	His	Thr	His	Arg	Glu	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Lys	Ser	Ile	Arg	Thr	
			1055					1060					1065			
TTT	AAG	GAG	TCT	CCA	AAG	CAG	ATC	CTG	GAC	CCA	GCA	GCC	CGT	GTA	ACT	3445
Phe	Lys	Glu	Ser	Pro	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Arg	Val	Thr	
		1070					1075						1080			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GGA ATG AAG AAG TGG CCA AGA ACG CCT AAG GAA GAG GCC CAG TCA CTA Gly Met Lys Lys Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu 1085 1090 1095	3493
GAA GAC CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGT CCC TCT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser 1100 1105 1110 1115	3541
GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT Glu Glu Ser Met Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser 1120 1125 1130	3589
CCA CCA CCA GAA TCA GTG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AAG CAA TGG CCT Pro Pro Pro Glu Ser Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro 1135 1140 1145	3637
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAT GTA GAG GAA GAA TTC TTA GCA CTC Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu 1150 1155 1160	3685
AGG AAA CTA ACA CCA TCA GCA GGG AAA GCC ATG CTT ACG CCC AAA CCA Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro 1165 1170 1175	3733
GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATT AAA GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val 1180 1185 1190 1195	3781
CAG AAA CTG GAC CTG GCA GGA ACT TTA CCT GGC AGC AAA AGA CAG CTA Gln Lys Leu Asp Leu Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu 1200 1205 1210	3829
CAG ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe 1215 1220 1225	3877
AAA GAG CTC TTC CAG ACT CCT GGT CAC ACC GAG GAA TTA GTG GCT GCT Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala 1230 1235 1240	3925
GGT AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC GAC TCT CCA CAG TCA GAC CCA GTG Gly Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val 1245 1250 1255	3973
GAC ACC CCA ACA AGC ACA AAG CAA CGA CCC AAG AGA AGT ATC AGG AAA Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys 1260 1265 1270 1275	4021
GCA GAT GTA GAG GGA GAA CTC TTA GCG TGC AGG AAT CTA ATG CCA TCA Ala Asp Val Glu Gly Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser 1280 1285 1290	4069
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA CCA TCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys 1295 1300 1305	4117
GAC ATC ATC ATA TTT GTG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC CTG ACA Asp Ile Ile Ile Phe Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr 1310 1315 1320	4165
GAG AAC TTA ACC GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA GAG Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu 1325 1330 1335	4213

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GCC CAG GCT CTG GAA GAC CTG ACT GGC TTT AAA GAG CTC TTC CAG ACC Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr 1340 1345 1350 1355	4261
CCT GGT CAT ACT GAA GAA GCA GTG GCT GCT GGC AAA ACT ACT AAA ATG Pro Gly His Thr Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met 1360 1365 1370	4309
CCC TGC GAA TCT TCT CCA CCA GAA TCA GCA GAC ACC CCA ACA AGC ACA Pro Cys Glu Ser Ser Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr 1375 1380 1385	4357
AGA AGG CAG CCC AAG ACA CCT TTG GAG AAA AGG GAC GTA CAG AAG GAG Arg Arg Gln Pro Lys Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu 1390 1395 1400	4405
CTC TCA GCC CTG AAG AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGG GAA ACC ACA CAC Leu Ser Ala Leu Lys Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His 1405 1410 1415	4453
ACA GAT AAA GTA CCA GGA GGT GAG GAT AAA AGC ATC AAC GCG TTT AGG Thr Asp Lys Val Pro Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg 1420 1425 1430 1435	4501
GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA ACT GGT AGC Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser 1440 1445 1450	4549
AAG AGG CAC CCA AAA ACT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTA GAA GAC CTG Lys Arg His Pro Lys Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu 1455 1460 1465	4597
GCT GGC TGG AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC Ala Gly Trp Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro 1470 1475 1480	4645
ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AGA TCA CAA CCA GAC Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp 1485 1490 1495	4693
CCA GTG GAC ACA CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu 1500 1505 1510 1515	4741
AGG AAA GTG GAC GTA GAA GAA GAA TTC TTC GCA CTC AGG AAA CGA ACA Arg Lys Val Asp Val Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr 1520 1525 1530	4789
CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA GCA GTA AGT GGT Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly 1535 1540 1545	4837
GAG AAA AAC ATC TAC GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC Glu Lys Asn Ile Tyr Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp 1550 1555 1560	4885
CTG ACA GAG AAC TTA ACT GGC AGC AAG AGA CGG CTA CAA ACT CCT AAG Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys 1565 1570 1575	4933
GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT AAA GAG CTC TTC Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe 1580 1585 1590 1595	4981

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CAG ACA CGA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT AAC GAT AAA ACT GCC Gln Thr Arg Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala 1600 1605 1610	5029
AAA GTA GCC TGC AAA TCT TCA CAA CCA GAC CTA GAC AAA AAC CCA GCA Lys Val Ala Cys Lys Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala 1615 1620 1625	5077
AGC TCC AAG CGA CGG CTC AAG ACA TCC CTG GGG AAA GTG GGC GTG AAA Ser Ser Lys Arg Arg Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys 1630 1635 1640	5125
GAA GAG CTC CTA GCA GTT GGC AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGA GAG ACT Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr 1645 1650 1655	5173
ACA CAC ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT GGT AAG AGC ATG AAA GCA Thr His Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala 1660 1665 1670 1675	5221
TTT ATG GAG TCT CCA AAG CAG ATC TTA GAC TCA GCA GCA AGT CTA ACT Phe Met Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr 1680 1685 1690	5269
GGC AGC AAG AGG CAG CTG AGA ACT CCT AAG GGA AAG TCT GAA GTC CCT Gly Ser Lys Arg Gln Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro 1695 1700 1705	5317
GAA GAC CTG GCC GGC TTC ATC GAG CTC TTC CAG ACA CCA AGT CAC ACT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr 1710 1715 1720	5365
AAG GAA TCA ATG ACT AAT GAA AAA ACT ACC AAA GTA TCC TAC AGA GCT Lys Glu Ser Met Thr Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala 1725 1730 1735	5413
TCA CAG CCA GAC CTA GTG GAC ACC CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG CCC Ser Gln Pro Asp Leu Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro 1740 1745 1750 1755	5461
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC ACT GAA GAA GAA TTT TTA GCA TTT Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe 1760 1765 1770	5509
AGG AAA CAA ACG CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA Arg Lys Gln Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro 1775 1780 1785	5557
GCA GTA GGT GAA GAG AAA GAC ATC AAC ACG TTT TTG GGA ACT CCA GTG Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val 1790 1795 1800	5605
CAG AAA CTG GAC CAG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAT AGA CGG CTA Gln Lys Leu Asp Gln Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu 1805 1810 1815	5653
CAA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAA CTG ACT GGC TTC Gln Thr Arg Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe 1820 1825 1830 1835	5701
AGA GAG CTT TTC CAG ACA CCA TGC ACT GAT AAC CCC ACA GCT GAT GAG Arg Glu Leu Phe Gln Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu 1840 1845 1850	5749

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AAA ACT ACC AAA AAA ATA CTC TGC AAA TCT CCG CAA TCA GAC CCA GCG Lys Thr Thr Lys Lys Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala	5797
1855 1860 1865	
GAC ACC CCA ACA AAC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AGC CTC AAG AAA Asp Thr Pro Thr Asn Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys	5845
1870 1875 1880	
GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA TTC AGG AAA CTA ACA CCA TCA Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser	5893
1885 1890 1895	
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA GCA GCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Ala Val Gly Glu Glu Lys	5941
1900 1905 1910 1915	
GAC ATC AAG ACA TTT GTG GGG ACT CCA GTG GAG AAA CTG GAC CTG CTA Asp Ile Asn Thr Phe Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu	5989
1920 1925 1930	
GCA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CGG CCA GAA ACT CCT AAA GAA AAG Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys	6037
1935 1940 1945	
GCC AAG GCT CTA GAA GAT CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Lys Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr	6085
1950 1955 1960	
CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACC GAT GAC AAA ATC ACA GAA GTA Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val	6133
1965 1970 1975	
TCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTC AAA ACC CCA ACA AGC TCC Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser	6181
1980 1985 1990 1995	
AAG CAA CGA CTC AAG ATA TCC TTG GGG AAA GTA GGT GTG AAA GAA GAG Lys Gln Arg Leu Lys Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu	6229
2000 2005 2010	
GTC CTA CCA GTC GGC AAG CTC ACA CAG ACG TCA GGG AAG ACC ACA CAG Val Leu Pro Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln	6277
2015 2020 2025	
ACA CAC AGA GAG ACA GCA GGA GAT GGA AAG AGC ATC AAA GCG TTT AAG Thr His Arg Glu Thr Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys	6325
2030 2035 2040	
GAA TCT GCA AAG CAG ATG CTG GAC GCA GCA AAC TAT GGA ACT GGG ATG Glu Ser Ala Lys Gln Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met	6373
2045 2050 2055	
GAG AGG TGG CCA AGA ACA CCT AAG GAA GAG GCC CAA TCA CTA GAA GAC Glu Arg Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp	6421
2060 2065 2070 2075	
CTG GCC GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GAC CAC ACT GAG GAA Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr Glu Glu	6469
2080 2085 2090	
TCA ACA ACT GAT GAC AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CCA Ser Thr Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro	6517
2095 2100 2105	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCA GAA TCA ATG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AGG AGG CGG CCC AAA ACA Pro Glu Ser Met Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr 2110 2115 2120	6565
CCT TTG GGG AAA AGG GAT ATA GTG GAA GAG CTC TCA GCC CTG AAG CAG Pro Leu Gly Lys Arg Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln 2125 2130 2135	6613
CTC ACA CAG ACC ACA CAC ACA GAC AAA GTA CCA GGA GAT GAG GAT AAA Leu Thr Gln Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys 2140 2145 2150 2155	6661
GGC ATC AAC GTG TTC AGG GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA Gly Ile Asn Val Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala 2160 2165 2170	6709
GCA AGT GTA ACT GGT AGC AAG AGG CAG CCA AGA ACT CCT AAG GGA AAA Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys 2175 2180 2185	6757
GCC CAA CCC CTA GAA GAC TTG GCT GGC TTG AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr 2190 2195 2200	6805
CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile 2205 2210 2215	6853
GCC TGC AGA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTG GGT ACC CCA ACA ATC TTC Ala Cys Arg Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe 2220 2225 2230 2235	6901
AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu 2240 2245 2250	6949
TCC TTA GCA CTC AGG AAA CGA ACA CCA TCA GTA GGG AAA GCT ATG GAC Ser Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp 2255 2260 2265	6997
ACA CCC AAA CCA GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATG AAA GCA TTT ATG Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met 2270 2275 2280	7045
GGA ACT CCA GTG CAG AAA TTG GAC CTG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser 2285 2290 2295	7093
AAA AGA TGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC Lys Arg Trp Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp 2300 2305 2310 2315	7141
CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGC ACT GAC AAG CCC Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro 2320 2325 2330	7189
ACG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA Thr Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro 2335 2340 2345	7237
GAC CCA GTG GAC ACC CCA GCA AGC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AAC	7285

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CTC	AGG	AAA	GCA	GAC	GTA	GAG	GAA	GAA	TTT	TTA	GCA	CTC	AGG	AAA	CGA	7333
Leu	Arg	Lys	Ala	Asp	Val	Glu	Glu	Glu	Phe	Leu	Ala	Leu	Arg	Lys	Arg	
	2365					2370					2375					
ACA	CCA	TCA	GCA	GGC	AAA	GCC	ATG	GAC	ACC	CCA	AAA	CCA	GCA	GTA	AGT	7381
Thr	Pro	Ser	Ala	Gly	Lys	Ala	Met	Asp	Thr	Pro	Lys	Pro	Ala	Val	Ser	
	2380				2385					2390					2395	
GAT	GAG	AAA	AAT	ATC	AAC	ACA	TTT	GTG	GAA	ACT	CCA	GTG	CAG	AAA	CTG	7429
Asp	Glu	Lys	Asn	Ile	Asn	Thr	Phe	Val	Glu	Thr	Pro	Val	Gln	Lys	Leu	
				2400					2405					2410		
GAC	CTG	CTA	GGA	AAT	TTA	CCT	GGC	AGC	AAG	AGA	CAG	CCA	CAG	ACT	CCT	7477
Asp	Leu	Leu	Gly	Asn	Leu	Pro	Gly	Ser	Lys	Arg	Gln	Pro	Gln	Thr	Pro	
			2415					2420					2425			
AAG	GAA	AAG	GCT	GAG	GCT	CTA	GAG	GAC	CTG	GTT	GGC	TTC	AAA	GAA	CTC	7525
Lys	Glu	Lys	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Val	Gly	Phe	Lys	Glu	Leu	
		2430					2435					2440				
TTC	CAG	ACA	CCA	GGT	CAC	ACT	GAG	GAA	TCA	ATG	ACT	GAT	GAC	AAA	ATC	7573
Phe	Gln	Thr	Pro	Gly	His	Thr	Glu	Glu	Ser	Met	Thr	Asp	Asp	Lys	Ile	
	2445					2450					2455					
ACA	GAA	GTA	TCC	TGT	AAA	TCT	CCA	CAG	CCA	GAG	TCA	TTC	AAA	ACC	TCA	7621
Thr	Glu	Val	Ser	Cys	Lys	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Phe	Lys	Thr	Ser	
	2460				2465					2470					2475	
AGA	AGC	TCC	AAG	CAA	AGG	CTC	AAG	ATA	CCC	CTG	GTG	AAA	GTG	GAC	ATG	7669
Arg	Ser	Ser	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Ile	Pro	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Met	
				2480					2485					2490		
AAA	GAA	GAG	CCC	CTA	GCA	GTC	AGC	AAG	CTC	ACA	CGG	ACA	TCA	GGG	GAG	7717
Lys	Glu	Glu	Pro	Leu	Ala	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Arg	Thr	Ser	Gly	Glu	
			2495					2500					2505			
ACT	ACG	CAA	ACA	CAC	ACA	GAG	CCA	ACA	GGA	GAT	AGT	AAG	AGC	ATC	AAA	7765
Thr	Thr	Gln	Thr	His	Thr	Glu	Pro	Thr	Gly	Asp	Ser	Lys	Ser	Ile	Lys	
		2510				2515						2520				
GCG	TTT	AAG	GAG	TCT	CCA	AAG	CAG	ATC	CTG	GAC	CCA	GCA	GCA	AGT	GTA	7813
Ala	Phe	Lys	Glu	Ser	Pro	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Ser	Val	
	2525					2530					2535					
ACT	GGT	AGC	AGG	AGG	CAG	CTG	AGA	ACT	CGT	AAG	GAA	AAG	GCC	CGT	GCT	7861
Thr	Gly	Ser	Arg	Arg	Gln	Leu	Arg	Thr	Arg	Lys	Glu	Lys	Ala	Arg	Ala	
	2540				2545					2550					2555	
CTA	GAA	GAC	CTG	GTT	GAC	TTC	AAA	GAG	CTC	TTC	TCA	GCA	CCA	GGT	CAC	7909
Leu	Glu	Asp	Leu	Val	Asp	Phe	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	Ala	Pro	Gly	His	
				2560					2565					2570		
ACT	GAA	GAG	TCA	ATG	ACT	ATT	GAC	AAA	AAC	ACA	AAA	ATT	CCC	TGC	AAA	7957
Thr	Glu	Glu	Ser	Met	Thr	Ile	Asp	Lys	Asn	Thr	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	
			2575					2580					2585			
TCT	CCC	CCA	CCA	GAA	CTA	ACA	GAC	ACT	GCC	ACG	AGC	ACA	AAG	AGA	TGC	8005
Ser	Pro	Pro	Pro	Glu	Leu	Thr	Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Thr	Lys	Arg	Cys	
		2590					2595					2600				
CCC	AAG	ACA	CGT	CCC	AGG	AAA	GAA	GTA	AAA	GAG	GAG	CTC	TCA	GCA	GTT	8053
Pro	Lys	Thr	Arg	Pro	Arg	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Ser	Ala	Val	
	2605					2610					2615					

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GAG AGG CTC ACG CAA ACA TCA GGG CAA AGC ACA CAC ACA CAC AAA GAA Glu Arg Leu Thr Gln Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu 2620 2625 2630 2635	8101
CCA GCA AGC GGT GAT GAG GGC ATC AAA GTA TTG AAG CAA CGT GCA AAG Pro Ala Ser Gly Asp Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys 2640 2645 2650	8149
AAG AAA CCA AAC CCA GTA GAA GAG GAA CCC AGC AGG AGA AGG CCA AGA Lys Lys Pro Asn Pro Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg 2655 2660 2665	8197
GCA CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC GGC TTC ACA Ala Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr 2670 2675 2680	8245
GAG CTC TCT GAA ACA TCA GGT CAC ACT CAG GAA TCA CTG ACT GCT GGC Glu Leu Ser Glu Thr Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly 2685 2690 2695	8293
AAA GCC ACT AAA ATA CCC TGC GAA TCT CCC CCA CTA GAA GTG GTA GAC Lys Ala Thr Lys Ile Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp 2700 2705 2710 2715	8341
ACC ACA GCA AGC ACA AAG AGG CAT CTC AGG ACA CGT GTG CAG AAG GTA Thr Thr Ala Ser Thr Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val 2720 2725 2730	8389
CAA GTA AAA GAA GAG CCT TCA GCA GTC AAG TTC ACA CAA ACA TCA GGG Gln Val Lys Glu Glu Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly 2735 2740 2745	8437
GAA ACC ACG GAT GCA GAC AAA GAA CCA GCA GGT GAA GAT AAA GGC ATC Glu Thr Thr Asp Ala Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile 2750 2755 2760	8485
AAA GCA TTG AAG GAA TCT GCA AAA CAG ACA CCG GCT CCA GCA GCA AGT Lys Ala Leu Lys Glu Ser Ala Lys Gln Thr Pro Ala Pro Ala Ala Ser 2765 2770 2775	8533
GTA ACT GGC AGC AGG AGA CGG CCA AGA GCA CCC AGG GAA AGT GCC CAA Val Thr Gly Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Arg Glu Ser Ala Gln 2780 2785 2790 2795	8581
GCC ATA GAA GAC CTA GCT GGC TTC AAA GAC CCA GCA GCA GGT CAC ACT Ala Ile Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Asp Pro Ala Ala Gly His Thr 2800 2805 2810	8629
GAA GAA TCA ATG ACT GAT GAC AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC AAA TCA Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser 2815 2820 2825	8677
TCA CCA GAA CTA GAA GAC ACC GCA ACA AGC TCA AAG AGA CGG CCC AGG Ser Pro Glu Leu Glu Asp Thr Ala Thr Ser Ser Lys Arg Arg Pro Arg 2830 2835 2840	8725
ACA CGT GCC CAG AAA GTA GAA GTG AAG GAG GAG CTG TTA GCA GTT GGC Thr Arg Ala Gln Lys Val Glu Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly 2845 2850 2855	8773
AAG CTC ACA CAA ACC TCA GGG GAG ACC ACG CAC ACC GAC AAA GAG CCG Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Glu Pro 2860 2865 2870 2875	8821

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GTA GGT GAG GGC AAA GGC ACG AAA GCA TTT AAG CAA CCT GCA AAG CGG	8869
Val Gly Glu Gly Lys Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg	
2880 2885 2890	
AAC GTG GAC GCA GAA GAT GTA ATT GGC AGC AGG AGA CAG CCA AGA GCA	8917
Asn Val Asp Ala Glu Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala	
2895 2900 2905	
CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC AGC TTC CAA GAG	8965
Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu	
2910 2915 2920	
CTC TCT CAA ACA CCA GGC CAC ACT GAG GAA CTG GCA AAT GGT GCT GCT	9013
Leu Ser Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala	
2925 2930 2935	
GAT AGC TTT ACA AGC GCT CCA AAG CAA ACA CCT GAC AGT GGA AAA CCT	9061
Asp Ser Phe Thr Ser Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro	
2940 2945 2950 2955	
CTA AAA ATA TCC AGA AGA GTT CTT CGG GCC CCT AAA GTA GAA CCC GTG	9109
Leu Lys Ile Ser Arg Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val	
2960 2965 2970	
GGA GAC GTG GTA AGC ACC AGA GAC CCT GTA AAA TCA CAA AGC AAA AGC	9157
Gly Asp Val Val Ser Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser	
2975 2980 2985	
AAC ACT TCC CTG CCC CCA CTG CCC TTC AAG AGG GGA GGT GGC AAA GAT	9205
Asn Thr Ser Leu Pro Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Gly Lys Asp	
2990 2995 3000	
GGA AGC GTC ACG GGA ACC AAG AGG CTG CGC TGC ATG CCA GCA CCA GAG	9253
Gly Ser Val Thr Gly Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu	
3005 3010 3015	
GAA ATT GTG GAG GAG CTG CCA GCC AGC AAG AAG CAG AGG GTT GCT CCC	9301
Glu Ile Val Glu Glu Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro	
3020 3025 3030 3035	
AGG GCA AGA GGC AAA TCA TCC GAA CCC GTG GTC ATC ATG AAG AGA AGT	9349
Arg Ala Arg Gly Lys Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser	
3040 3045 3050	
TTG AGG ACT TCT GCA AAA AGA ATT GAA CCT GCG GAA GAG CTG AAC AGC	9397
Leu Arg Thr Ser Ala Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser	
3055 3060 3065	
AAC GAC ATG AAA ACC AAC AAA GAG GAA CAC AAA TTA CAA GAC TCG GTC	9445
Asn Asp Met Lys Thr Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val	
3070 3075 3080	
CCT GAA AAT AAG GGA ATA TCC CTG CGC TCC AGA CGC CAA GAT AAG ACT	9493
Pro Glu Asn Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asp Lys Thr	
3085 3090 3095	
GAG GCA GAA CAG CAA ATA ACT GAG GTC TTT GTA TTA GCA GAA AGA ATA	9541
Glu Ala Glu Gln Gln Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile	
3100 3105 3110 3115	
GAA ATA AAC AGA AAT GAA AAG AAG CCC ATG AAG ACC TCC CCA GAG ATG	9589
Glu Ile Asn Arg Asn Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met	
3120 3125 3130	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GAC ATT CAG AAT CCA GAT GAT GGA GCC CGG AAA CCC ATA CCT AGA GAC Asp Ile Gln Asn Pro Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp 3135 3140 3145	9637
AAA GTC ACT GAG AAC AAA AGG TGC TTG AGG TCT GCT AGA CAG AAT GAG Lys Val Thr Glu Asn Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu 3150 3155 3160	9685
AGC TCC CAG CCT AAG GTG GCA GAG GAG AGC GGA GGG CAG AAG AGT GCG Ser Ser Gln Pro Lys Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala 3165 3170 3175	9733
AAG GTT CTC ATG CAG AAT CAG AAA GGG AAA GGA GAA GCA GGA AAT TCA Lys Val Leu Met Gln Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser 3180 3185 3190 3195	9781
GAC TCC ATG TGC CTG AGA TCA AGA AAG ACA AAA AGC CAG CCT GCA GCA Asp Ser Met Cys Leu Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala 3200 3205 3210	9829
AGC ACT TTG GAG AGC AAA TCT GTG CAG AGA GTA ACG CGG AGT GTC AAG Ser Thr Leu Glu Ser Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys 3215 3220 3225	9877
AGG TGT GCA GAA AAT CCA AAG AAG GCT GAG GAC AAT GTG TGT GTC AAG Arg Cys Ala Glu Asn Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys 3230 3235 3240	9925
AAA ATA ACA ACC AGA AGT CAT AGG GAC AGT GAA GAT ATT TGACAGAAAA Lys Ile Thr Thr Arg Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile 3245 3250 3255	9974
ATCGAACTGG GAAAAATATA ATAAAGTTAG TTTTGTGATA AGTTCTAGTG CAGTTTTTGT	10034
CATAAATTAC AAGTGAATTC TGTAAGTAAG GCTGTCAGTC TGCTTAAGGG AAGAAAACTT	10094
TGGATTTGCT GGGTCTGAAT CGGCTTCATA AACTCCACTG GGAGCACTGC TGGGCTCCTG	10154
GACTGAGAAT AGTTGAACAC CGGGGGCTTT GTGAAGGAGT CTGGGCCAAG GTTTGCCCTC	10214
AGCTTTGCAG AATGAAGCCT TGAGGTCTGT CACCACCCAC AGCCACCCTA CAGCAGCCTT	10274
AACTGTGACA CTTGCCACAC TGTGTCGTCG TTTGTTTGCC TATGTTCTCC AGGGCACGGT	10334
GGCAGGAACA ACTATCCTCG TCTGTCCCAA CACTGAGCAG GCACTCGGTA AACACGAATG	10394
AATGGATAAG CGCACGGATG AATGGAGCTT ACAAGATCTG TCTTTCCAAT GGCCGGGGGC	10454
ATTTGGTCCC CAAATTAAGG CTATTGGACA TCTGCACAGG ACAGTCCTAT TTTTGATGTC	10514
CTTTCCTTTC TGAAAATAAA GTTTTGTGCT TTGGAGAATG ACTCGTGAGC ACATCTTTAG	10574
GGACCAAGAG TGACTTTCTG TAAGGAGTGA CTCGTGGCTT GCCTTGGTCT CTTGGGAATA	10634
CTTTTCTAAC TAGGGTTGCT CTCACCTGAG ACATTCTCCA CCCGCGGAAT CTCAGGGTCC	10694
CAGGCTGTGG GCCATCACGA CCTCAAACCTG GCTCCTAATC TCCAGCTTTC CTGTCATTGA	10754
AAGCTTCGGA AGTTTACTGG CTCTGCTCCC GCCTGTTTTT TTTCTGACTC TATCTGGCAG	10814
CCCGATGCCA CCCAGTACAG GAAGTGACAC CAGTACTCTG TAAAGCATCA TCATCCTTGG	10874
AGAGACTGAG CACTCAGCAC CTTCAGCCAC GATTTTCAGGA TCGCTTCCTT GTGAGCCGCT	10934

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WO 99/61607

PCT/EP99/03451

15

GCCTCCGAAA TCTCCTTTGA AGCCGAGACA TCTTTCTCCA GCTTCAGACT TGTAGATATA 10994

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1				5				10				15			
Gly	Pro	His	Phe	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Leu	Phe	Gly	Arg	Gly
			20					25					30		
Ile	Glu	Cys	Asp	Ile	Arg	Ile	Gln	Leu	Pro	Val	Val	Ser	Lys	Gln	His
		35					40					45			
Cys	Lys	Val	Glu	Ile	His	Glu	Gln	Glu	Ala	Ile	Leu	His	Asn	Phe	Ser
	50					55					60				
Ser	Thr	Asn	Pro	Thr	Gln	Val	Asn	Gly	Ser	Val	Ile	Asp	Glu	Pro	Val
	65				70					75					80
Arg	Leu	Lys	His	Gly	Asp	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Asp	Arg	Ser	Phe	Arg
				85					90					95	
Tyr	Glu	Asn	Glu	Ser	Leu	Gln	Asn	Gly	Arg	Lys	Ser	Thr	Glu	Phe	Pro
			100					105					110		
Arg	Lys	Ile	Arg	Glu	Gln	Glu	Pro	Ala	Arg	Arg	Val	Ser	Arg	Ser	Ser
		115					120					125			
Phe	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Glu	Lys	Ala	Gln	Asp	Ser	Lys	Ala	Tyr	Ser
	130					135					140				
Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Lys	Val	Ser	Gly	Asn	Pro	Gln	Val	His	Ile	Lys
145					150					155					160
Asn	Val	Lys	Glu	Asp	Ser	Thr	Ala	Asp	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Val	Ala
				165					170					175	
Gln	Gly	Thr	Thr	Asn	Val	His	Ser	Ser	Glu	His	Ala	Gly	Arg	Asn	Gly
			180					185					190		
Arg	Asn	Ala	Ala	Asp	Pro	Ile	Ser	Gly	Asp	Phe	Lys	Glu	Ile	Ser	Ser
		195				200						205			
Val	Lys	Leu	Val	Ser	Arg	Tyr	Gly	Glu	Leu	Lys	Ser	Val	Pro	Thr	Thr
	210					215					220				
Gln	Cys	Leu	Asp	Asn	Ser	Lys	Lys	Asn	Glu	Ser	Pro	Phe	Trp	Lys	Leu
225					230					235					240
Tyr	Glu	Ser	Val	Lys	Lys	Glu	Leu	Asp	Val	Lys	Ser	Gln	Lys	Glu	Asn
				245					250					255	
Val	Leu	Gln	Tyr	Cys	Arg	Lys	Ser	Gly	Leu	Gln	Thr	Asp	Tyr	Ala	Thr
			260					265					270		
Glu	Lys	Glu	Ser	Ala	Asp	Gly	Leu	Gln	Gly	Glu	Thr	Gln	Leu	Leu	Val
		275					280					285			
Ser	Arg	Lys	Ser	Arg	Pro	Lys	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	His	Ala	Val	Ala
	290					295					300				
Glu	Pro	Ala	Ser	Pro	Glu	Gln	Glu	Leu	Asp	Gln	Asn	Lys	Gly	Lys	Gly
305					310					315					320
Arg	Asp	Val	Glu	Ser	Val	Gln	Thr	Pro	Ser	Lys	Ala	Val	Gly	Ala	Ser
				325					330					335	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn Lys Asp Leu Tyr Thr
 355 360 365
 Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys Ser Glu Gly Phe Lys
 370 375 380
 Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu Ser Thr Arg Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser Ala Thr Lys Pro Glu
 405 410 415
 Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro Thr Asp Val Glu Val
 420 425 430
 Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro Phe Leu Thr Leu Trp
 435 440 445
 Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp Ser Leu Ser Lys Pro
 450 455 460
 Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys Ser Gly Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp Ser Ile Asn Glu Ser
 485 490 495
 Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser Phe Gly Gly His Leu
 500 505 510
 Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro Asn Thr Pro Leu Lys
 515 520 525
 Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu Val Met His Thr Pro
 530 535 540
 Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro Gln Pro Ser Gly Lys
 545 550 555 560
 Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val Lys Ala Gln Ser Leu
 565 570 575
 Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys Thr Pro Val Ala Ser
 580 585 590
 Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro Ala Ser Ser Ser Lys
 595 600 605
 Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Glu Arg Val Ala Thr Cys
 610 615 620
 Leu Gln Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln His Asp Ile Leu Gln
 625 630 635 640
 Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Ile
 645 650 655
 Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu Gly Ala Lys Gln Thr
 660 665 670
 Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg Ser Met Asn Lys Arg
 675 680 685
 Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val Gly Glu Val His Ser

THIS PAGE BLANK (USPTO)

690					695					700					
Gln	Phe	Ser	Thr	Gly	His	Ala	Asn	Ser	Pro	Cys	Thr	Ile	Ile	Ile	Gly
705					710					715					720
Lys	Ala	His	Thr	Glu	Lys	Val	His	Val	Pro	Ala	Arg	Pro	Tyr	Arg	Val
				725					730					735	
Leu	Asn	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Gln	Lys	Met	Asp	Phe	Lys	Glu	Asp	Leu
				740				745					750		
Ser	Gly	Ile	Ala	Glu	Met	Phe	Lys	Thr	Pro	Val	Lys	Glu	Gln	Pro	Gln
	755						760					765			
Leu	Thr	Ser	Thr	Cys	His	Ile	Ala	Ile	Ser	Asn	Ser	Glu	Asn	Leu	Leu
	770					775					780				
Gly	Lys	Gln	Phe	Gln	Gly	Thr	Asp	Ser	Gly	Glu	Glu	Pro	Leu	Leu	Pro
785					790					795					800
Thr	Ser	Glu	Ser	Phe	Gly	Gly	Asn	Val	Phe	Phe	Ser	Ala	Gln	Asn	Ala
				805					810					815	
Ala	Lys	Gln	Pro	Ser	Asp	Lys	Cys	Ser	Ala	Ser	Pro	Pro	Leu	Arg	Arg
			820					825					830		
Gln	Cys	Ile	Arg	Glu	Asn	Gly	Asn	Val	Ala	Lys	Thr	Pro	Arg	Asn	Thr
	835						840					845			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Arg
 1045 1050 1055
 Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr Phe Lys Glu Ser Pro
 1060 1065 1070
 Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr Gly Met Lys Lys Trp
 1075 1080 1085
 Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly
 1090 1095 1100
 Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser Glu Glu Ser Met Thr
 1105 1110 1115 1120
 Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser
 1125 1130 1135
 Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro Lys Arg Ser Leu Arg
 1140 1145 1150
 Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Leu Thr Pro
 1155 1160 1165
 Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu
 1170 1175 1180
 Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu
 1185 1190 1195 1200
 Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu Gln Thr Pro Lys Glu
 1205 1210 1215
 Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln
 1220 1225 1230
 Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys
 1235 1240 1245
 Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser
 1250 1255 1260
 Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys Ala Asp Val Glu Gly
 1265 1270 1275 1280
 Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met
 1285 1290 1295
 His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Ile Ile Phe
 1300 1305 1310
 Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly
 1315 1320 1325
 Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ala Leu Glu
 1330 1335 1340
 Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu
 1345 1350 1355 1360
 Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met Pro Cys Glu Ser Ser

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1380	1385	1390
Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu Leu Ser Ala Leu Lys 1395 1400 1405		
Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro 1410 1415 1420		
Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln 1425 1430 1435 1440		
Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg His Pro Lys 1445 1450 1455		
Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Trp Lys Glu 1460 1465 1470		
Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys 1475 1480 1485		
Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr Pro 1490 1495 1500		
Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Val Asp Val 1505 1510 1515 1520		
Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly Lys 1525 1530 1535		
Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly Glu Lys Asn Ile Tyr 1540 1545 1550		
Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu 1555 1560 1565		
Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala 1570 1575 1580		
Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Arg Gly His 1585 1590 1595 1600		
Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala Lys Val Ala Cys Lys 1605 1610 1615		
Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala Ser Ser Lys Arg Arg 1620 1625 1630		
Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala 1635 1640 1645		
Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Thr 1650 1655 1660		
Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala Phe Met Glu Ser Pro 1665 1670 1675 1680		
Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr Gly Ser Lys Arg Gln 1685 1690 1695		
Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro Glu Asp Leu Ala Gly 1700 1705 1710		
Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr Lys Glu Ser Met Thr 1715 1720 1725		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gln Pro Asp Leu
 1730 1735 1740
 Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro Lys Arg Ser Leu Arg
 1745 1750 1755 1760
 Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Gln Thr Pro
 1765 1770 1775
 Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Gly Glu Glu
 1780 1785 1790
 Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Gln
 1795 1800 1805
 Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu Gln Thr Arg Lys Glu
 1810 1815 1820
 Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe Arg Glu Leu Phe Gln
 1825 1830 1835 1840
 Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu Lys Thr Thr Lys Lys
 1845 1850 1855
 Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala Asp Thr Pro Thr Asn
 1860 1865 1870
 Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys Ala Asp Val Glu Glu
 1875 1880 1885
 Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met
 1890 1895 1900
 His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe
 1905 1910 1915 1920
 Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly
 1925 1930 1935
 Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Lys Ala Leu Glu
 1940 1945 1950
 Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu
 1955 1960 1965
 Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro
 1970 1975 1980
 Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys
 1985 1990 1995 2000
 Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Val Leu Pro Val Gly
 2005 2010 2015
 Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln Thr His Arg Glu Thr
 2020 2025 2030
 Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser Ala Lys Gln
 2035 2040 2045
 Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met Glu Arg Trp Pro Arg
 2050 2055 2060
 Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2065	2070	2075	2080
Glu Leu Phe Gln	Thr Pro Asp His	Thr Glu Glu Ser Thr	Thr Asp Asp
	2085	2090	2095
Lys Thr Thr Lys	Ile Ala Cys Lys	Ser Pro Pro Pro	Glu Ser Met Asp
	2100	2105	2110
Thr Pro Thr Ser	Thr Arg Arg Arg	Pro Lys Thr Pro	Leu Gly Lys Arg
	2115	2120	2125
Asp Ile Val Glu	Glu Leu Ser Ala	Leu Lys Gln Leu	Thr Gln Thr Thr
	2130	2135	2140
His Thr Asp Lys	Val Pro Gly Asp	Glu Asp Lys Gly	Ile Asn Val Phe
	2145	2150	2155
Arg Glu Thr Ala	Lys Gln Lys Leu	Asp Pro Ala Ala	Ser Val Thr Gly
	2165	2170	2175
Ser Lys Arg Gln	Pro Arg Thr Pro	Lys Gly Lys Ala	Gln Pro Leu Glu
	2180	2185	2190
Asp Leu Ala Gly	Leu Lys Glu Leu	Phe Gln Thr Pro	Val Cys Thr Asp
	2195	2200	2205
Lys Pro Thr Thr	His Glu Lys Thr	Thr Lys Ile Ala	Cys Arg Ser Pro
	2210	2215	2220
Gln Pro Asp Pro	Val Gly Thr Pro	Thr Ile Phe Lys	Pro Gln Ser Lys
	2225	2230	2235
Arg Ser Leu Arg	Lys Ala Asp Val	Glu Glu Glu Ser	Leu Ala Leu Arg
	2245	2250	2255
Lys Arg Thr Pro	Ser Val Gly Lys	Ala Met Asp Thr	Pro Lys Pro Ala
	2260	2265	2270
Gly Gly Asp Glu	Lys Asp Met Lys	Ala Phe Met Gly	Thr Pro Val Gln
	2275	2280	2285
Lys Leu Asp Leu	Pro Gly Asn Leu	Pro Gly Ser Lys	Arg Trp Pro Gln
	2290	2295	2300
Thr Pro Lys Glu	Lys Ala Gln Ala	Leu Glu Asp Leu	Ala Gly Phe Lys
	2305	2310	2315
Glu Leu Phe Gln	Thr Pro Gly Thr	Asp Lys Pro Thr	Thr Asp Glu Lys
	2325	2330	2335
Thr Thr Lys Ile	Ala Cys Lys Ser	Pro Gln Pro Asp	Pro Val Asp Thr
	2340	2345	2350
Pro Ala Ser Thr	Lys Gln Arg Pro	Lys Arg Asn Leu	Arg Lys Ala Asp
	2355	2360	2365
Val Glu Glu Glu	Phe Leu Ala Leu	Arg Lys Arg Thr	Pro Ser Ala Gly
	2370	2375	2380
Lys Ala Met Asp	Thr Pro Lys Pro	Ala Val Ser Asp	Glu Lys Asn Ile
	2385	2390	2395
Asn Thr Phe Val	Glu Thr Pro Val	Gln Lys Leu Asp	Leu Leu Gly Asn
	2405	2410	2415

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Glu
 2420 2425 2430
 Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly
 2435 2440 2445
 His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys
 2450 2455 2460
 Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser Arg Ser Ser Lys Gln
 2465 2470 2475 2480
 Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met Lys Glu Glu Pro Leu
 2485 2490 2495
 Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr Gln Thr His
 2500 2505 2510
 Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser
 2515 2520 2525
 Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg Arg
 2530 2535 2540
 Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala Leu Glu Asp Leu Val
 2545 2550 2555 2560
 Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met
 2565 2570 2575
 Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu
 2580 2585 2590
 Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys Pro Lys Thr Arg Pro
 2595 2600 2605
 Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Thr Gln
 2610 2615 2620
 Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu Pro Ala Ser Gly Asp
 2625 2630 2635 2640
 Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys Lys Lys Pro Asn Pro
 2645 2650 2655
 Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys
 2660 2665 2670
 Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr Glu Leu Ser Glu Thr
 2675 2680 2685
 Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly Lys Ala Thr Lys Ile
 2690 2695 2700
 Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp Thr Thr Ala Ser Thr
 2705 2710 2715 2720
 Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val Gln Val Lys Glu Glu
 2725 2730 2735
 Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr Asp Ala
 2740 2745 2750
 Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile Lys Ala Leu Lys Glu

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2755										2760										2765									
Ser	Ala	Lys	Gln	Thr	Pro	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Val	Thr	Gly	Ser	Arg														
2770						2775					2780																		
Arg	Arg	Pro	Arg	Ala	Pro	Arg	Glu	Ser	Ala	Gln	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu														
2785					2790					2795					2800														
Ala	Gly	Phe	Lys	Asp	Pro	Ala	Ala	Gly	His	Thr	Glu	Glu	Ser	Met	Thr														
				2805					2810					2815															
Asp	Asp	Lys	Thr	Thr	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	Ser	Ser	Pro	Glu	Leu	Glu														
			2820					2825					2830																
Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Ser	Lys	Arg	Arg	Pro	Arg	Thr	Arg	Ala	Gln	Lys														
	2835						2840					2845																	
Val	Glu	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Thr														
	2850					2855					2860																		
Ser	Gly	Glu	Thr	Thr	His	Thr	Asp	Lys	Glu	Pro	Val	Gly	Glu	Gly	Lys														
2865					2870					2875					2880														
Gly	Thr	Lys	Ala	Phe	Lys	Gln	Pro	Ala	Lys	Arg	Asn	Val	Asp	Ala	Glu														
				2885					2890					2895															
Asp	Val	Ile	Gly	Ser	Arg	Arg	Gln	Pro	Arg	Ala	Pro	Lys	Glu	Lys	Ala														
			2900					2905					2910																
Gln	Pro	Leu	Glu	Asp	Leu	Ala	Ser	Phe	Gln	Glu	Leu	Ser	Gln	Thr	Pro														
		2915					2920					2925																	
Gly	His	Thr	Glu	Glu	Leu	Ala	Asn	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Phe	Thr	Ser														
	2930					2935					2940																		
Ala	Pro	Lys	Gln	Thr	Pro	Asp	Ser	Gly	Lys	Pro	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg														
2945					2950					2955					2960														
Arg	Val	Leu	Arg	Ala	Pro	Lys	Val	Glu	Pro	Val	Gly	Asp	Val	Val	Ser														
				2965					2970					2975															
Thr	Arg	Asp	Pro	Val	Lys	Ser	Gln	Ser	Lys	Ser	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro														
			2980					2985					2990																
Pro	Leu	Pro	Phe	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Lys	Asp	Gly	Ser	Val	Thr	Gly														
	2995					3000					3005																		
Thr	Lys	Arg	Leu	Arg	Cys	Met	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Ile	Val	Glu	Glu														
	3010					3015					3020																		
Leu	Pro	Ala	Ser	Lys	Lys	Gln	Arg	Val	Ala	Pro	Arg	Ala	Arg	Gly	Lys														
3025					3030					3035				3040															
Ser	Ser	Glu	Pro	Val	Val	Ile	Met	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Thr	Ser	Ala														
				3045					3050				3055																
Lys	Arg	Ile	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Leu	Asn	Ser	Asn	Asp	Met	Lys	Thr														
			3060					3065					3070																
Asn	Lys	Glu	Glu	His	Lys	Leu	Gln	Asp	Ser	Val	Pro	Glu	Asn	Lys	Gly														
	3075						3080					3085																	
Ile	Ser	Leu	Arg	Ser	Arg	Arg	Gln	Asp	Lys	Thr	Glu	Ala	Glu	Gln	Gln														
	3090					3095					3100																		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile Glu Ile Asn Arg Asn
 3105 3110 3115 3120
 Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met Asp Ile Gln Asn Pro
 3125 3130 3135
 Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp Lys Val Thr Glu Asn
 3140 3145 3150
 Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu Ser Ser Gln Pro Lys
 3155 3160 3165
 Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala Lys Val Leu Met Gln
 3170 3175 3180
 Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser Asp Ser Met Cys Leu
 3185 3190 3195 3200
 Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
 3205 3210 3215
 Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys Arg Cys Ala Glu Asn
 3220 3225 3230
 Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys Lys Ile Thr Thr Arg
 3235 3240 3245
 Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile
 3250 3255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(A) BESCHREIBUNG: /desc = "synthetisches Oligonukleotid"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ACCAGGCGTC TCGTGGGCCA CAT

23

THIS PAGE BLANK (USPTO)